



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Alexandra Figueiredo de Almeida

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Mariana Cosme e da Dra. Maria João Euzébio e Monografia intitulada “Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares” sob a orientação da Professora Doutora Lígia Couto, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Alexandra Figueiredo de Almeida

Relatórios de Estágios sob a orientação da Dra. Mariana Cosme e da Dra. Maria João Euzébio e Monografia intitulada "Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares" sob a orientação da Professora Doutora Lúcia Couto, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Declaração

Eu, Inês Alexandra Figueiredo de Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012155221, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares” 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, 13 de julho de 2023.

Inês Alexandra Figueiredo de Almeida

(Inês Alexandra Figueiredo de Almeida)

Agradecimentos

Estes Relatórios e Monografia por mim realizados resultam das vivências, das partilhas e dos ensinamentos das pessoas que fazem parte da minha vida! Chegou agora a hora de agradecer a todos tudo o que fazem por mim e que tornou possível a conclusão deste trabalho.

Aos meus queridos Pais, por me permitirem embarcar nesta aventura, pela segunda vez. Sem eles, e sem todos os esforços que fizeram nada disto seria possível. Sei o quanto estão orgulhosos de mim, por mais conquista! São a minha maior inspiração e o meu maior orgulho! Devo-lhes tudo o que sou!

Ao Rafael, por toda a paciência que teve ao longo destes 9 anos! Por ser o meu porto de abrigo nas horas difíceis! Por ser a minha melhor maneira de viver! E podes estar descansado que é verdade, vai acontecer, vou deixar a Faculdade!

A toda a minha família por serem sempre o meu suporte! As minhas avós, tios, tias e primos! Aos meus avôs, as estrelas mais brilhantes do céu, por porem no meu caminho as pessoas certas! À Tia Paula, à Joana e à Madrinha Isa, um agradecimento especial pela ajuda que deram na conclusão deste trabalho!

Aos Amigos de sempre e para sempre! A vida é bem mais bonita com vocês por perto!

A todos os meus alunos ao longo destes anos, agradeço por me continuarem a mostrar que ser criança é a melhor idade do Mundo! Ensinar-vos a arte da Dança é um privilégio e ver-vos crescer é uma alegria!

A Coimbra por ter sido casa nestes últimos 10 anos! Como diz o poema: “Quem te não viu anda cego, Quem te não ama não vive” e é bem verdade! À Carlota e a Ana Rita, pelo companheirismo ao longo destes 4 anos!

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por me ter permitido ser Farmacêutica, um profissão tão nobre e tão digna, sempre pronta a ajudar o próximo.

À Dra. Mariana Cosme e às meninas dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Viseu, obrigada! Sentia-me em casa sempre que chegava à Farmácia Hospitalar! Obrigada por tornarem a minha experiência tão enriquecedora e completa. Foram 2 meses de muita partilha, aprendizagem e amizade, ao lado de pessoas tão dedicadas, acolhedoras e profissionais.

À Dra. Maria João Euzébio e a toda a equipa da Farmácia Avenida, agradeço por todos os ensinamentos, conselhos, disponibilidade e amizade que partilhámos ao longo destes 4 meses

juntos. Toda a equipa foi fundamental para o meu crescimento e desenvolvimento profissional e estou imensamente agradecida. A todos vós, muito obrigado!

À Professora Doutora Lígia Couto, por ter aceite trabalhar este tema comigo. Obrigada por toda a disponibilidade, prontidão e ajuda! Estou-lhe, sem dúvida, muito grata!

Por fim, obrigada a todos os que vão ficar orgulhosos por mais uma conquista na minha vida! E que etapa esta! Sou mestre a dobrar! Sou Mestre em Ciências Farmacêuticas!

Hoje é um dia de alegria!

Festejemos juntos!

Índice

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA HOSPITALAR HOSPITAL CUF

1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT	11
2.1. Pontos Fortes	11
2.1.1. Planificação e acompanhamento durante o Estágio	11
2.1.2. Farmácia Clínica e Farmacêutico Clínico no Serviço.....	11
2.1.3. Circuito do Medicamento.....	12
Seleção e aquisição.....	12
Armazenamento	13
Reembalagem.....	13
Prescrição e Validação da Prescrição.....	13
Preparação e Distribuição	14
Administração ao doente	14
2.1.4. Validação da prescrição.....	14
2.2. Pontos Fracos.....	15
2.2.1. Preparação de medicamentos.....	15
Preparação de medicamentos manipulados estéreis.....	15
Preparação de medicamentos oncológicos	16
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica	16
2.3.2. Resolução de vários casos clínicos	17
2.3.3. Distribuição de medicamentos	17
Dose unitária e individual	18
Individualizada ou em regime de ambulatório	18
Reposição de stock em carros de urgência.....	19
Reposição de stock de avançados.....	19
2.3.4. Formação de Boas Práticas.....	19
2.4. Ameaças.....	20
2.4.1. Pouco tempo de estágio	20
3. Conclusão	20
4. Bibliografia.....	21
5. Anexos.....	24

PARTE II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA FARMÁCIA AVENIDA

1. Introdução.....	81
2. Análise SWOT	82
2.1. Pontos Fortes	82
2.1.1. Planificação e acompanhamento durante o Estágio	82
2.1.2. Serviços Prestados pela Farmácia Avenida	82
2.1.3. Heterogeneidade de doentes.....	83
2.1.4. Diversidade de Produtos	83

2.1.5. Aconselhamento em diferentes situações clínicas	83
2.2. Pontos Fracos	84
2.2.1. Preparação de medicamentos manipulados.....	84
2.2.2. Inexperiência inicial no atendimento.....	84
2.3. Oportunidades	84
2.3.1. Formações realizadas pela AFP e pelos delegados.....	84
2.3.2. Indicação Farmacêutica.....	85
2.4. Ameaças.....	85
2.4.1. Denominação comum internacional versus nome comercial.....	85
3. Casos Clínicos.....	86
3.1. Contraceção oral de emergência.....	86
3.2. Candidíase Vaginal	86
3.3. Ascaridíase	87
3.4. Diarreia Aguda	87
3.5. Tosse e dor de garganta.....	88
4. Conclusão	88
5. Bibliografia.....	89
 PARTE III: MONOGRAFIA - “Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares”	
Resumo	92
Abstract	93
1. Introdução.....	94
2. Radiação Solar	95
2.1. Radiação UV.....	95
2.2. Efeitos benéficos da radiação UV.....	96
2.3. Efeitos nocivos da radiação UV.....	97
3. Protetores e filtros solares	100
3.1. História dos protetores solares e da fotoproteção	100
3.2. Legislação na Europa e em Portugal.....	102
3.3. Tipos de filtros contra a radiação UV.....	103
3.3.1. Filtros Químicos	103
3.3.2. Filtros Físicos.....	104
3.4. Fotoestabilidade dos filtros UV.....	104
3.5. Impacto dos filtros solares no ambiente.....	105
3.5.1. Impacto dos filtros solares no ecossistema marinho	105
3.5.2. Impacto dos filtros solares em Humanos.....	107
3.6. Como usar proteção solar	108
4. Desafios Futuros.....	110
5. Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares	111
5.1. Extratos e metabolitos com origem em espécies terrestres.....	112
5.1.1. <i>Vitis vinifera</i> L.....	113
5.1.2. Quercetina e Rutina.....	114
5.1.3. <i>Moringa oleifera</i> Lam.....	116
5.1.4. Ácido ferúlico	117
5.2. Extratos e metabolitos com origem em espécies marinhas	118

5.2.1. Algas marinhas.....	118
5.2.2. Aminoácidos do tipo micosporina.....	119
5.3. Aplicações comerciais.....	121
5.4. Limitações dos estudos	122
6. Conclusão	123
7. Bibliografia.....	125
8. Anexos.....	132

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA HOSPITALAR

HOSPITAL CUF VISEU

Sob a orientação da Dra. Mariana Cosme

Lista de Abreviaturas

AINE: Anti-inflamatórios não esteroides

ARA: Antagonista do recetor da angiotensina II

ARM: Antagonistas do recetor dos mineralocorticóide

ATI: Recetor da angiotensina II tipo I

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4: Dipeptidil peptidase 4

DXA: Radiação-X de dupla energia

FEred: Fração de ejeção reduzida

FEVE: Fração de ejeção ventricular esquerda

cGMP: Guanosina monofosfato cíclico

HbA1c: Hemoglobina glicada

IC: Insuficiência cardíaca

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

iSGLT2: Inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NYHA: *New York Heart Association*

PN: Peptídeos natriuréticos

PAS: Pressão arterial sistólica

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SF: Serviços Farmacêuticos

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunites and Threats*

TFG: Taxa de filtração glomerular

I. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos (SF) Hospitalares são parte integrante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar, assegurando a terapêutica medicamentosa dos doentes, incluindo a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos, com o objetivo de melhorar o acesso aos cuidados de saúde, a promoção da saúde e o uso de medicamentos e produtos de saúde em benefício dos utentes ^{1, 2}. Os Farmacêuticos Hospitalares podem também integrar as equipas de cuidados de saúde e promover ações de investigação científica e de ensino ¹.

De forma muito simplista, pode resumir-se o exercício da profissão usando a terminologia dos "sete certos": doente certo, medicamento certo, dose certa, via certa, tempo certo, informação certa e documentação certa, devendo estes ser cumpridos em todas as atividades relacionadas com medicamentos dentro do Hospital ³. Embora pareça simples, o exercício da profissão traduz-se em atividades diárias de grande responsabilidade científica, com impacto direto nos doentes e na sua saúde.

Uma parte da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi realizada no Hospital da CUF em Viseu, pertencente ao grupo José de Mello. Este estágio teve início a 9 de janeiro de 2023 e terminou a 24 de fevereiro de 2023, completando um total de 288,5 horas, superior às 280 horas mínimas exigidas.

O primeiro Hospital do grupo CUF surgiu em 1945, em Lisboa, com o objetivo de prestar cuidados de saúde aos trabalhadores da Companhia União Fabril e aos seus familiares ⁴. Após mais de 7 décadas, o grupo CUF conta aos dias de hoje com 22 unidades, onde se incluem 10 Hospitais, 11 clínicas, 1 instituto e mais de 11000 colaboradores ⁵. A missão da instituição visa “promover a prestação de serviços de saúde com os mais elevados níveis de qualidade e conhecimento, respeitando o primado da vida e o ambiente, através do desenvolvimento do capital intelectual das organizações, numa busca permanente do melhor” ⁶. Neste sentido, as unidades CUF têm como orientação geral do seu desempenho 4 valores básicos: o respeito pela dignidade e bem-estar da pessoa, a competência, o desenvolvimento humano e a inovação ⁷. Ademais, devido à especificidade, como Unidades Prestadoras de Cuidados de Saúde, juntam-se aos valores já referidos mais 4 valores: o respeito absoluto pela vida humana, a dignidade da pessoa, a autonomia das decisões pessoais e a responsabilidade individual e de grupo ⁷.

Em 2016 dá-se a abertura do Hospital CUF Viseu ⁴. Este Hospital é constituído pelo Serviço de Internamento com 29 camas distribuídas por 9 quartos individuais e 10 quartos duplos, 3 salas de bloco cirúrgico, 6 camas na Unidade de Cuidados Intermédios, 31 gabinetes de

consultas, 12 gabinetes de exames, 2 salas de Pequena Cirurgia, o Atendimento Permanente e o Hospital de Dia ⁸. É no Hospital de dia que se realizam os tratamentos oncológicos (da oncologia e da hematologia) ou os tratamentos sistémicos, sendo que o doente é assistido sempre que necessário, mesmo em situações agudas ⁹.

Os SF do Hospital CUF Viseu são constituídos por 2 farmacêuticas e por 2 auxiliares de farmácia e funcionam de segunda a sábado, entre as 9 e as 19 horas. A Direção Técnica está a cargo da Dra. Mariana Cosme, orientadora deste estágio curricular.

A descrição e avaliação deste estágio será feita através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunitites and Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Planificação e acompanhamento durante o Estágio

Em todo o período de estágio ressalvo, como ter sido crucial, a transparência na planificação e gestão do conteúdo em foco, nomeadamente, a disponibilidade para explicações práticas e teóricas, o esclarecimento de dúvidas e o envolvimento prático nas tarefas diárias e rotinas dos SF do Hospital CUF Viseu. As relações interpessoais em contexto laboral revelaram-se de extrema cooperação e harmonia, o que facilitou a minha integração e evolução.

Reconheço a confiança depositada por parte da equipa e da orientadora, Dra. Mariana Cosme, que me permitiram motivação, proatividade e gestão em equipa dos vários desafios que me foram propostos, bem como evolução e autonomia para realizar diversas atividades com conforto na supervisão constante por uma farmacêutica.

2.1.2. Farmácia Clínica e Farmacêutico Clínico no Serviço

Sabe-se, aos dias de hoje, que existe um hiato entre a eficácia comprovada e a efetividade dos medicamentos, sendo que para este hiato contribuem fatores relacionados com a seleção da molécula, as dosagens, as interações com fármacos e/ou alimentos, as reações adversas, entre outros ¹⁰. Das inúmeras responsabilidades profissionais dos farmacêuticos destaca-se, neste contexto, a sua contribuição para uma prescrição racional garantindo o regime posológico e as formas farmacêuticas adequadas e a prevenção das interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento e das reações adversas a fármacos, levando assim a um melhor uso dos medicamentos por parte do doente ¹⁰. Neste sentido, a colaboração multidisciplinar entre

profissionais de saúde é fulcral e a presença de um farmacêutico nos Serviços Clínicos é indispensável.

Assim, surge o conceito de Farmácia e Farmacêutico Clínico com o intuito de alterar o conceito de Farmácia Hospitalar, conhecida como fabricante e dispensadora de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis ¹. Desta forma, o farmacêutico deve fazer parte da equipa clínica e dispor da informação médica e farmacêutica essencial para posteriormente influenciar e colaborar na tomada de decisão multidisciplinar relativa à terapêutica ^{1; 3}.

No Hospital CUF Viseu o farmacêutico tem lugar e presença efetiva nos diferentes serviços, comunica diretamente com os médicos e enfermeiros sobre questões relacionadas com os seus doentes e participa nas reuniões multidisciplinares que avaliam não só o diagnóstico, como o prognóstico, a evolução e a terapêutica dos mesmos. Durante o estágio fui incluída em todas estas valências e tive oportunidade de testemunhar a importância do farmacêutico junto dos serviços e dos doentes.

2.1.3. Circuito do Medicamento

Uma boa gestão do ciclo de vida e do circuito do medicamento é crucial para evitar efeitos, erros e falhas que resultam do mau uso da medicação e que podem arrecadar morbilidade ou mortalidade para os doentes e/ou custos desnecessários ². Assim, o principal objetivo desta gestão passa por garantir um bom uso dos medicamentos e uma dispensa realizada em perfeitas condições aos utentes do Hospital ¹. No Hospital, o circuito do medicamento pode incluir diversas etapas como a seleção, a aquisição, o armazenamento, a reembalagem, a prescrição, a validação da prescrição, a preparação, a distribuição e, por fim, a administração do medicamento ao doente.

Destaco, como um dos pontos fortes do meu estágio, e justifico através da oportunidade de participar ativamente nas etapas em que o farmacêutico pode intervir diretamente: a seleção, a aquisição, o armazenamento, a reembalagem, a validação da prescrição, a preparação e a distribuição, realizando autonomamente o armazenamento, a reembalagem, a preparação e a distribuição da dose unitária, na parte final do estágio.

Seleção e aquisição

A seleção dos medicamentos que fazem parte do Formulário do Hospital CUF Viseu é feita na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), como discutido nas oportunidades deste

estágio. Por sua vez, a aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é efetuada pelos SF e deve ser um processo transparente e que visa os princípios da segurança, da qualidade e da eficácia dos mesmos ^{1; 3}.

Armazenamento

A fim de evitar erros e trocas de fármacos, os SF do Hospital CUF Viseu dispõem de várias estratégias para armazenar os seus *stocks* de medicamentos e dos quais se destacam a nomenclatura LASA (*Look Alike Song Alike*) e a sinalização de alerta STOP. A segregação de medicamentos com embalagens e/ou nomes semelhantes, medicamentos com a mesma substância ativa e dosagens diferentes e medicamentos com nome e/ou aspeto semelhantes também acontece.

É também durante o processo de armazenamento que se dá a reembalagem de medicamentos.

Reembalagem

A reembalagem permite ter o medicamento em dose unitária, ou seja, na dose que não necessita de mais manipulações, pronta a administrar ao doente não descorando a segurança e a qualidade deste ¹.

É importante ter em atenção que a quantidade de medicamentos reembalados deve ser inferior ao consumo que se verifica durante 6 meses e estes devem ser identificados, obrigatoriamente, pela denominação comum internacional, dosagem, prazo de validade e lote de fabrico e devem ser reembalados em material que permita a sua conservação e proteção dos agentes ambientais como, por exemplo, a luz, sempre que se justifique ^{1; 3}. Relativamente ao prazo de validade, este deve ser de 6 meses ou inferior, quando a validade do medicamento for inferior a este período.

Prescrição e Validação da Prescrição

Enquanto que a prescrição da medicação é feita, exclusivamente, por médicos, a validação da prescrição é feita exclusivamente, por farmacêuticos. Considerei a validação da prescrição um dos pontos fortes do meu estágio e, por isso, este ponto será discutido isoladamente. Contudo, antes dos medicamentos serem colocados nas cassetes onde vão ser distribuídos aos doentes, a prescrição da medicação realizada pelo médico tem de ser validada por um farmacêutico.

Preparação e Distribuição

A distribuição da medicação permite garantir o cumprimento da prescrição e a administração correta do medicamento, a monitorização da terapêutica, a diminuição dos erros com a medicação e também a diminuição de custos e do tempo de enfermaria dedicado aos medicamentos ¹.

No Serviço de Internamento do Hospital CUF Viseu é usado o sistema de distribuição individual em dose unitária e para um período de 24 horas. Este ponto será abordado mais à frente como uma das oportunidades deste Estágio.

Administração ao doente

Mais uma vez, o farmacêutico não intervém diretamente nesta etapa do circuito do medicamento, já que esta é feita por enfermeiros ou pelo doente, quando em ambulatório.

2.1.4. Validação da prescrição

Como referido, a validação da prescrição médica é a etapa do circuito do medicamento realizada exclusivamente por farmacêuticos e que permite a sua dispensa aos doentes ¹¹.

Para a validação, o farmacêutico tem de ter acesso ao processo do doente, onde devem estar registadas várias informações clínicas como o seu historial médico, o diagnóstico, todas as intervenções realizadas, os resultados de análises laboratoriais, a sua evolução clínica, e, muito importante, possíveis alergias a medicamentos e toda a medicação realizada pelo doente e que deve incluir não só medicamentos como também suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas. A intervenção do farmacêutico passa por verificar a seleção e a adequação da terapêutica e das dosagens prescritas, a duração e a via de administração, as contraindicações, as interações entre fármacos e fármacos e alimentos, a clearance da creatinina e possíveis ajustes de doses à mesma, a omissão da medicação de domicílio, entre outros pontos relevantes de acordo com o doente e a medicação em questão. É também nesta etapa do circuito do medicamento que se realiza a reconciliação da medicação, ou, por outras palavras, conciliar a medicação habitual do doente com a do internamento, a fim de evitar erros e discrepâncias e aumentar a segurança e a eficácia dos medicamentos ^{11; 12}. Além disso, este processo pode ser complementado com todas as valências de um Farmacêutico Clínico, já descritas anteriormente.

Decidi evidenciar a validação da prescrição como um dos pontos fortes do meu estágio curricular, uma vez que acompanhei diariamente este processo, podendo não só, pôr em prática conhecimentos teóricos que adquiri durante a minha formação, como também

consolidar fármacos e terapêuticas menos aprofundadas e fármacos de uso exclusivo em meio hospitalar.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Preparação de medicamentos

Uma das valências da farmácia de um Hospital é a preparação de alguns medicamentos manipulados embora, hoje em dia, ao contrário do que sucedia antigamente, a produção de medicamentos em meio hospitalar é escassa e os medicamentos que são preparados destinam-se essencialmente: a doentes individuais e específicos; à reembalagem de doses unitárias sólidas; a preparações assépticas e a preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas ¹. Devido à exigência de certas preparações farmacêuticas, o local da sua preparação deve estar convenientemente iluminado e ventilado com temperatura e humidade controladas ($T^{\circ} < 25^{\circ}\text{C}$ e humidade $< 60\%$), a fim de obter preparações farmacêuticas seguras e eficazes ^{1; 11}.

No decurso do meu estágio, tive oportunidade de proceder à reembalagem de vários fármacos sólidos na dose unitária e pronta a administrar ao doente e também à preparação de 2 soluções aquosas asséticas: ácido acético a 3% e álcool a 50%. Estas operações foram sempre supervisionadas por uma das farmacêuticas do serviço, nomeadamente, em etapas críticas do processo e na libertação do lote. Durante a preparação, deve assegurar-se a qualidade das matérias-primas, dos equipamentos e que esta é feita de acordo com a fórmula escrita na folha de preparação de preparações galénicas não estéreis (Figura I, Anexo I). É nesta folha que se registam dados importantes e, dos quais destaco: a identificação da preparação, o teor em substância ativa, a data de preparação, o número de lote, a quantidade a preparar e a composição da preparação, o lote e a validade das matérias-primas, a cópia do rótulo do medicamento, o prazo de utilização e as condições de conservação e os resultados do controlo de qualidade realizado. A elaboração do rótulo também é um dos pontos importantes quer na reembalagem quer na preparação de manipulados e deve conter obrigatoriamente: o nome, a dosagem, a forma farmacêutica, o lote e a validade ¹¹.

Preparação de medicamentos manipulados estéreis

Apesar da preparação de algumas soluções não estéreis, a ausência de uma câmara de fluxo de ar laminar impossibilita a produção de preparações estéreis no Hospital. Assim, identifico como um ponto fraco do estágio, pois não me permitiu ter contacto nem trabalhar na câmara de fluxo de ar laminar nem conhecer as particularidades exigidas para trabalhar neste equipamento.

Preparação de medicamentos oncológicos

Como referido anteriormente, os tratamentos oncológicos realizados no Hospital CUF Viseu são administrados no Hospital de dia. Neste serviço são dispensados pelos farmacêuticos vários tipos de classes farmacológicas onde se incluem citotóxicos, hormonoterapias e terapêuticas-alvo. Contudo, a maioria dos fármacos que não sejam administrados pela via oral são preparados no Hospital CUF Porto, chegando ao Hospital CUF Viseu prontos a administrar ao doente. Isto acontece porque no Hospital CUF Viseu, atualmente, não existe sala de pressão de ar negativa nem câmara de fluxo de ar laminar.

Considero este ponto uma desvantagem do meu estágio, pois, apesar de estar presente aquando da receção dos fármacos, não pude acompanhar o processo de preparação dos mesmos. Isto acontece, porque, como referido, a preparação deste tipo de medicamentos, devido aos riscos associados, é feita numa câmara de fluxo de ar laminar e em salas de pressão negativa e este tipo de aparelho e salas não existe no Hospital CUF Viseu. No entanto, é importante destacar que acompanhei a dispensa destes produtos. Particularizando a dispensa dos fármacos orais, esta é feita diretamente ao utente, podendo assim explicar a posologia e também possíveis efeitos secundários e como agir na presença destes. Assim, como referido nos pontos fortes, o farmacêutico tem um papel ativo neste processo e está presente nos Serviços Clínicos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Comissão de Farmácia e Terapêutica

Como referido, os medicamentos usados no Hospital CUF Viseu fazem parte do Formulário de Medicamentos do Hospital e são incluídos neste após aprovação da sua introdução, pela CFT. Esta introdução no formulário tem por base critérios fármaco-económicos, sustentados nas necessidades terapêuticas dos doentes e sempre com foco na melhoria da sua qualidade de vida, devendo os intervenientes no processo analisar a melhor evidência científica disponível ¹; ³. Das principais funções desta comissão, destaca-se o zelo pela definição e cumprimento de políticas de utilização segura, eficaz e efetivas do medicamento e com a melhor relação custo benefício ¹¹.

No Hospital CUF Viseu, a CFT é constituída por duas médicas, a Dra. Joana Lemos e a Dra. Inês Fontoura, e por duas farmacêuticas, a Dra. Mariana Cosme e a Dra. Ana Plácido.

Durante o estágio realizado, tive a oportunidade de apoiar a preparação e participar numa reunião da CFT, estando o documento de suporte de toda a reunião no Anexo II. Os objetivos

principais da reunião foram avaliar e aprovar a introdução de dois fármacos no formulário de medicamentos do Hospital, a dapagliflozina e o sacubitril/valsartan, e também a alteração do grupo terapêutico das estatinas, pretendendo-se avaliar a troca da sinvastatina pela atorvastatina.

Considero ter sido uma mais-valia a oportunidade do meu contributo nesta reunião, já que me permitiu ter uma visão mais clara e objetiva da importância deste tipo de comissão e o impacto direto que as suas ações têm nas terapêuticas disponíveis no Hospital para os doentes.

2.3.2. Resolução de vários casos clínicos

Ao longo da minha permanência na Farmácia Hospitalar do Hospital CUF Viseu foi-me desafiado, pela orientadora Dra. Mariana Cosme, a realização de vários casos clínicos (Anexo III) com posterior apresentação às farmacêuticas dos SF.

O primeiro caso focou-se numa doente de medicina interna, tendo começado por apresentar o seu estado clínico inicial e posterior diagnóstico e, de seguida, fundamentar a terapêutica instituída e justificar a evolução do seu estado clínico como um efeito secundário do medicamento. Os restantes casos discutidos visaram a área da oncologia, dando-me a oportunidade de abordar estas patologias e estudar a terapêutica do cancro da mama e do cancro da próstata, os tipos de cancro mais frequentes na mulher e no homem, respetivamente.

Vejo a realização destes casos clínicos como uma oportunidade de aprendizagem, não obstante de terem sido muito interessantes e motivadores. Ademais, tiveram como vantagem, relativamente aos casos clínicos que resolvemos durante as unidades curriculares, o facto de poder acompanhar a evolução clínica dos doentes, para além de abordar e aprofundar conhecimentos sobre artrite séptica, patologia da qual detinha pouca informação, e também de duas doenças oncológicas que são cada vez mais prevalentes na sociedade atual.

2.3.3. Distribuição de medicamentos

É possível afirmar que uma das atividades que mais contribui para a visibilidade dos SF é a distribuição de medicamentos ¹, pois, para além de permitir um contacto direto com os Serviços clínicos do hospital, estabelece também a proximidade do doente-farmacêutico aquando das dispensas em ambulatório.

No Serviço de Internamento do Hospital CUF Viseu, a distribuição da medicação segue o modelo da dose unitária e individual. Já no Hospital de Dia, serviço onde os doentes oncológicos recebem os seus tratamentos, a distribuição dos mesmos é feita mediante as

marcações dos tratamentos e cedidos diretamente ao enfermeiro responsável pela sua administração após dupla validação dos fármacos e das doses dos mesmos, excetuando a terapêutica realizada via oral e em ambulatório, que é cedida diretamente ao doente.

Dose unitária e individual

Como referido, no Hospital CUF Viseu, os medicamentos dos doentes internados são cedidos através do sistema de distribuição individual em dose unitária e para um período de 24 horas ¹¹. Inerente a este método de distribuição, destaca-se como vantagens: a segurança no circuito do medicamento; o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes e o seu acompanhamento farmacológico; a diminuição dos custos, dos desperdícios e do tempo de enfermagem gasto com medicamentos, podendo este tempo ser canalizado para os doentes; e também a promoção da intervenção farmacêutica, com papel direto na diminuição de efeitos secundários e de interações ¹¹. Este sistema implica assim que todos os doentes internados tenham um registo individualizado da terapêutica, uma revisão farmacêutica e também uma gaveta onde é feita a dispensa e identificada pelo nome completo, número de processo, número da cama e serviço ¹¹. Assim, a validação das prescrições médicas eletrónicas pelo farmacêutico torna-se uma etapa crucial do circuito de distribuição do medicamento, uma vez que a dispensa dos medicamentos só é feita após a validação das prescrições, ponto discutido anteriormente.

O circuito de distribuição de medicamentos em dose unitária encontra-se resumido no esquema presente no Anexo IV.

Considero como uma oportunidade, já que me foi possível participar ativamente neste processo uma vez que pude assistir por diversas vezes à validação da prescrição realizadas pelas farmacêuticas dos SF do Hospital CUF Viseu e posterior emissão dos mapas farmacoterapêuticos e pude preparar os medicamentos em dose unitária e individual, sempre com verificação e validação posterior.

Individualizada ou em regime de ambulatório

Em regime de ambulatório, para além da dispensa implicar uma validação prévia por parte do Farmacêutico Hospitalar, a cedência é da responsabilidade do mesmo ¹¹.

Neste sentido, tive a oportunidade de participar na validação e na dispensa de fármacos para doentes oncológicos realizarem em regime de ambulatório ou no Hospital de Dia do Hospital CUF Viseu. Aquando da dispensa, foram reforçados vários pontos e dos quais destaco, o uso correto do medicamento, explicando ao doente como devia tomar o fármaco e o que fazer

quando e como prevenir efeitos secundários do mesmo, promovendo assim a adesão à terapêutica. Isto acontece, pois, as terapêuticas com medicamentos oncológicos necessitam de um maior controlo e vigilância.

Reposição de stock em carros de urgência

Todos os carros de emergência do Hospital CUF Viseu são alvo de um controlo periódico. Deste modo, a validade dos fármacos, fluidos e eletrólitos dos carros de emergência é verificada de 6 em 6 meses. No mês de janeiro, foi realizada esta validação semestral das validades sendo que me foi dada autonomia para realizar esta atividade, permitindo-me ter contacto direto com estes equipamentos.

Reposição de stock de avançados

Apesar da distribuição para os doentes internados ser feita em dose unitária, individual e diária, há, no Hospital, vários carros com stocks avançados de medicamentos essenciais para os diferentes serviços, definidos em concordância com médicos, enfermeiros e farmacêuticos, e colocados em pontos estratégicos dos mesmos. De acordo com o serviço, variam os fármacos e a periodicidade com que o stock dos mesmos é repostos.

Nos dois meses que passei nos SF do Hospital CUF Viseu, tive a oportunidade de repor stocks de vários medicamentos em diversos serviços do Hospital, incluindo mesmo o Serviço do Bloco Operatório e as salas de operações.

2.3.4. Formação de Boas Práticas

Outra atividade proposta pela orientadora Dra. Mariana Cosme passou pela realização de uma formação em Boas Práticas para as duas auxiliares dos SF. Ter conhecimento das Boas Práticas é crucial para desempenhar um melhor trabalho, contudo, importa referir que, apesar da implementação das Boas Práticas existir previamente, a atualização destes conteúdos deve ser dinâmica e repetida no tempo.

A formação teve como base dois documentos já existentes e disponibilizados pela Ordem dos Farmacêuticos: o documento com as “Normas conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia: Diretrizes para a Qualidade dos Serviços Farmacêuticos” e o “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar do Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar”. Assim, o principal objetivo passou por apresentar os dois documentos e discutir os pontos mais importantes e que impactam diretamente as tarefas do dia-a-dia das duas auxiliares. Após a apresentação dos documentos, as auxiliares foram avaliadas através de um breve questionário com perguntas relacionadas com os temas discutidos.

Esta atividade formativa, no decorrer do período de estágio, permitiu-me apreender, numa fase inicial, e partilhar, numa fase posterior, conteúdos mais atualizados sobre a matéria em foco, sendo também possível adquirir conhecimentos e ferramentas de comunicação úteis para um melhor desempenho da minha atividade profissional.

2.4. Ameaças

2.4.1. Pouco tempo de estágio

Não tendo encontrado um foco de ameaça claro e objetivo com impacto direto para o estágio, aproveito a oportunidade deste subcapítulo para reforçar a importância da revisão dos períodos de estágio, numa ótica da promoção do conhecimento prático mais alargado, por forma a uma maior capacitação dos futuros farmacêuticos no desempenho das suas funções, sobretudo em contexto hospitalar. Pode justificar-se esta afirmação, uma vez que a Farmácia Hospitalar é também uma das saídas profissionais do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

3. Conclusão

Os SF são cruciais para o normal funcionamento de um Hospital, tendo como principal missão a gestão do medicamento, garantindo sempre os mais elevados padrões de segurança e qualidade ao longo de todo o circuito do medicamento e a prestação dos Cuidados Farmacêuticos. O Farmacêutico Hospitalar, agente de saúde pública e especialista do medicamento, é a chave de todos estes processos.

Após a descrição do estágio por mim realizado, resta-me concluir, referindo como uma experiência completa, bastante positiva e gratificante. Não podia concluir a minha formação em Ciências Farmacêuticas sem vivenciar diretamente o universo da Farmácia Hospitalar e os desafios dos profissionais de saúde hospitalares. Ademais, a oportunidade da realização de um estágio em contexto hospitalar era, desde a fase inicial do curso, um desafio a alcançar, tendo-se revelado um período muito enriquecedor, funcionando como um elo de ligação entre os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico e a realidade profissional da Farmácia Hospitalar. Não menos importante, ressalvo a importância da realização deste estágio, pois pode ser a única oportunidade de contato com o contexto hospitalar, devido ao difícil acesso a esta área de carreira.

Termino, agradecendo uma vez mais a toda a equipa dos SF do Hospital CUF Viseu por toda a hospitalidade e camaradagem que tiveram para comigo.

4. Bibliografia

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Manual da Farmácia Hospitalar. **Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar**. [s.d.] 12–26.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. **Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar**. (2018) 1–82.
3. Declarações Europeias da Farmácia Hospitalar - (2014) 1–5.
4. **A nossa história | CUF** - [Consult. 30 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/sobre-nos/nossa-historia>
5. **Sobre nós | CUF** - [Consult. 30 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/sobre-nos>
6. **Quem somos | CUF** - [Consult. 30 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/sobre-nos/quem-somos>
7. CUF - Código de Ética. [s.d.].
8. **Informação útil | CUF** - [Consult. 30 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/hospitais-e-clinicas/hospital-cuf-viseu/informacao-util>
9. **Tratamentos do cancro | CUF** - [Consult. 26 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/cuf-oncologia/o-seu-tratamento/oncologia>
10. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Normas Conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia. (2010).
11. CUF - **Manual de Farmácia**
12. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Norma n.º 018/2016: Reconciliação da medicação. **Direção Geral da Saúde**. (2016) 1–4.
13. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Dapagliflozina. [s.d.].
14. NUNES, J. Silva *et al.* - Empagliflozina e a Nova Era no Tratamento da Diabetes Tipo 2: Para Além do Controlo Glicémico Empagliflozin and the New Age in the Treatment of Type 2 Diabetes: Beyond Glycemic Control. 12:1 (2017) 9–22.
15. COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2. n.º 12 (2022) 1–8.
16. INFARMED - Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso Humano - Dapagliflozina. (2014) 1–4.
17. NACIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - Type 2 diabetes

in adults: choosing medicines. **NICE guideline**. August (2022).

18. DAVIES, Melanie J. *et al.* - Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**. ISSN 19355548. 45:11 (2022) 2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.

19. DUARTE, Rui *et al.* - Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD* SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes-Update Based in the ADA/EASD. **Revista Portuguesa de Diabetes**. 13:4 (2018) 154–180.

20. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Sacubitril/valsartan. ISSN 1008-682X. [s.d.].

21. DOCHERTY, Kieran F. *et al.* - Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. **JACC: Heart Failure**. ISSN 22131779. 8:10 (2020) 800–810. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.

22. **Infarmed - Formulário Nacional de Medicamentos** - [Consult. 11 jul. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Sacubitril + Valsartan>

23. INFARMED - Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para Uso Humano: Sacubitril + Valsartan. (2017).

24. SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA - Recomendações de Bolso de 2021 da Sociedade Europeia de Cardiologia para a Insuficiência Cardíaca. (2021).

25. MCDONAGH, Theresa A. *et al.* - 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**. ISSN 0195-668X. 00: (2021) 1–42. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

26. HEIDENREICH, Paul A. *et al.* - **2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines**. ISBN 0000000000.

27. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - Chronic heart failure in adults : management. **NICE guideline**. QS9. (2011).

28. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. **NICE**

guideline. TA388. (2016).

29. SILVA-CARDOSO, José *et al.* - Optimization of heart failure with reduced ejection fraction prognosis-modifying drugs: A 2021 heart failure expert consensus paper. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. ISSN 08702551. 40:12 (2021) 975–983. doi: 10.1016/j.repc.2021.07.009.

30. SOCIEDADE EUROPEIA DE CARDIOLOGIA - Recomendações de Bolso de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia para a Dislipidemia. ISSN 20634161. (2018).

31. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification Clinical guideline. **NICE guideline**. July 2014 (2014).

5. Anexos

Anexo I

HCD.IMP.1114.03

**Folha de Preparação de Preparações Galénicas
Estéreis e Não Estéreis**

JOSÉ DE MELLO - SAÚDE

Medicamento: **Ácido Acético 3% - Solução Aquosa**

Teor em substância ativa: **3% (V/V)** Forma Farmacêutica: **Solução Aquosa**

Data de Preparação: _____

Nº de Lote: _____ Quantidade a preparar: **100 mL**

Doente/Serviço: _____ Médico: _____

COMPOSIÇÃO:

Matéria Prima	Lote / Validade	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade	Rúbrica operador e data	Rúbrica do supervisor e data
Ácido Acético 5%			Ph. Eur.	60 mL		
Água Destilada			F. P. VI	40 mL		

PREPARAÇÃO:

	Rúbrica do Operador
1) Ligar ventilação e colocar máscara.	
2) Medir 60 mL de ácido acético 5%.	
3) Transferir o ácido acético para uma proveta com volume de 100 mL	
4) Adicionar água destilada qbp 100 mL	
5) Transferir para um frasco de vidro âmbar tipo III de capacidade adequada	
6) Homogeneizar a solução	
7) Rotular	

ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:

COLAR ORIGINAL

EQUIPAMENTO:

Medicamento: **Ácido Acético 3% - Solução Aquosa**

EMBALAGEM:

Tipo de embalagem: Frasco de vidro âmbar tipo III
Capacidade do recipiente: 100 mL

Material de Embalagem	Número Lote	Origem
Frasco Vidro Âmbar		

PRAZO DE UTILIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO

Condições de conservação: Temperatura ambiente, em frasco bem rolhado.
Operador: _____

Prazo de Validade: 2 meses após preparação
Operador: _____

CONTROLO DE QUALIDADE

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		CONFORME	NÃO CONFORME	
COR	Incolor			
ASPETO	Limpido			
QUANTIDADE	100 mL (± 5 mL)			
pH	3			

Aprovado Rejeitado

Rubrica do Supervisor _____ Data _____

Referências Bibliográficas:

- 1.- Reynolds JEF, Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993.
- 2.- Pulgventós F. Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas. Son Dureta, Palma de Mallorca, 1992.
- 3.- Abenza Fernández M, y Martínez Abenza J. Formulación en Farmacia Pediátrica. 2ªEd: Litografía Sevillana. 2002.
- 4.- Farmacopela Portuguesa 9 (FP IX).2008.
- 5.- Farmacopela Americana (USP 34)

Figura 1 - Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis. Foto cedida pelos SF do Hospital CUF Viseu.

Anexo II – Documento de suporte à Reunião da CFT

A reunião da CFT do mês de fevereiro do Hospital CUF Viseu teve como ordem de trabalhos a avaliação da introdução da dapagliflozina e do sacubitril/valsartan, no formulário de medicamentos do Hospital e, também, avaliar a troca de fármaco no grupo terapêutico das estatinas.

A **dapagliflozina**, um fármaco inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (iSGLT2), tem como indicações terapêuticas aprovadas o uso na insuficiência cardíaca (IC), na diabetes *Mellitus* tipo 2 (DMT2) e na doença renal crónica¹³. No caso concreto desta reunião, foi solicitada a sua introdução no formulário do Hospital para as indicações clínicas de IC com fração de ejeção reduzida (FEred) e DMT2 e com critérios de prescrição sugerido de uso geral nos doentes.

Como referido, “este fármaco é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível, do SGLT2. A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a reabsorção da glicose proveniente da filtração glomerular do túbulo renal proximal com redução concomitante na reabsorção de sódio que resulta na excreção urinária de glicose e diurese osmótica. A dapagliflozina aumenta, assim, a libertação de sódio para o túbulo distal que aumenta a resposta tubuloglomerular e reduz a pressão intraglomerular. Isto combinado com a diurese osmótica resulta numa redução da sobrecarga de líquido, pressão arterial reduzida e diminuição da pré-carga e pós-carga, que pode ter efeitos benéficos na remodelação cardíaca e preservar a função renal. A excreção da glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, e continua ao longo do intervalo de administração de 24 horas e mantém-se durante o tratamento”¹³.

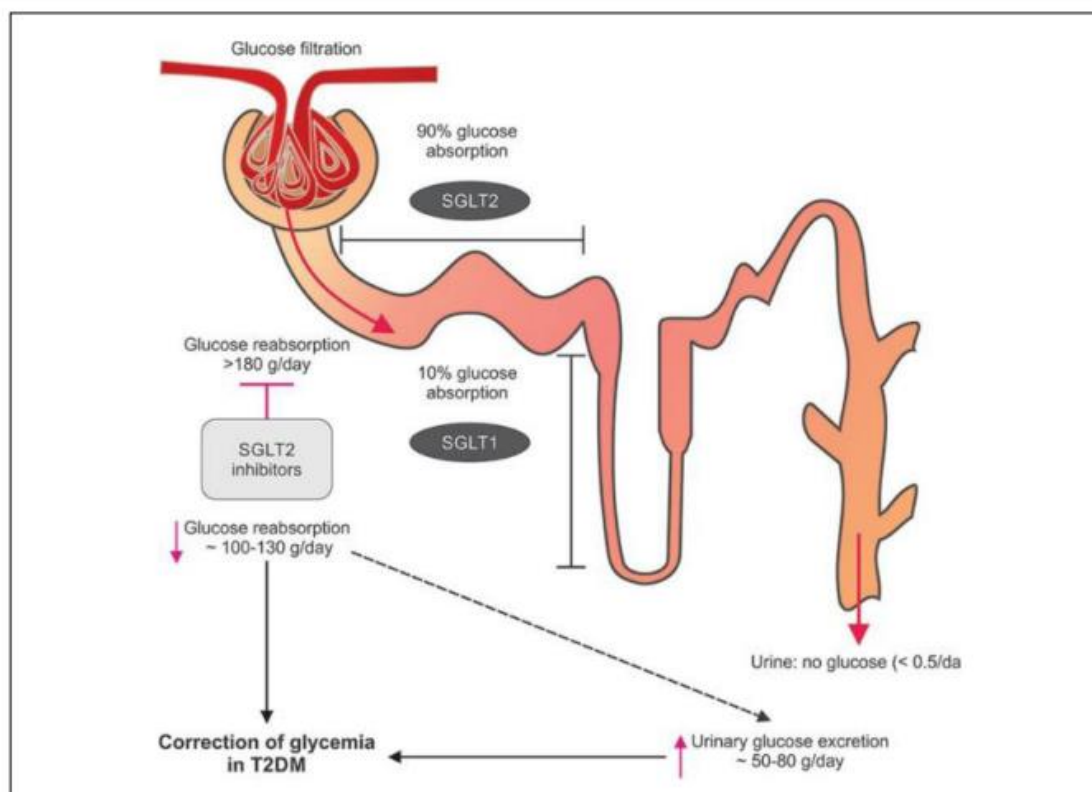


Figura 2 - Mecanismo de ação dos iSGLT2. (Adaptado de: Nunes et al.)¹⁴.

“A quantidade de glucose eliminada pelo rim através deste mecanismo é dependente da concentração glicémica e da taxa de filtração glomerular (TFG). A dapagliflozina atua independentemente da secreção de insulina e da ação da insulina. O SGLT2 é expresso seletivamente no rim. A dapagliflozina não inibe outros transportadores da glucose importantes no transporte da glucose para o interior dos tecidos periféricos e é >1.400 vezes mais seletiva para o SGLT2 versus o co-transportador de sódio e glucose I, o principal transportador responsável pela absorção da glucose no intestino”¹³.

Ademais e de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), as indicações clínicas oficialmente aprovadas são para doentes com DMT2, IC ou doença renal crónica¹³. No caso da DMT2, este fármaco é indicado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 10 anos para o tratamento da DMT2, inadequadamente controlada, como um adjuvante da dieta e exercício, em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância, e em associação com outros medicamentos para o tratamento da DMT2¹³. Na IC, é indicado em adultos para o tratamento da IC crónica sintomática com FEd. Já na doença renal crónica, é indicado em adultos para o tratamento da doença renal crónica¹³.

Em relação à posologia e ao modo de administração, é importante ter em conta as populações especiais como é o caso de doentes com compromisso renal e compromisso hepático e, também, a população pediátrica.

- Compromisso renal ¹³

“Não é necessário ajuste de dose com base na função renal. Devido à experiência limitada, não é recomendado iniciar o tratamento com dapagliflozina em doentes com TFG <25 ml/min. Em doentes com DMT2, a eficácia hipoglicemiante da dapagliflozina é reduzida quando a TFG é <5 ml/min, e provavelmente está ausente em doentes com compromisso renal grave. Portanto, se a TFG descer abaixo de 45 ml/min, deve-se considerar tratamento adicional para a redução da glicemia em doentes com DMT2 se for necessário um controlo glicémico adicional.”

- Compromisso hepático ¹³

“Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 10 mg.”

- Idosos (≥65 anos) ¹³

“Não é recomendado ajuste da dose baseado na idade.”

- População pediátrica ¹³

“Não é necessário ajuste de dose para o tratamento da DMT2 em crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 10 anos de idade. A segurança e eficácia de dapagliflozina para o tratamento da IC ou para o tratamento da doença renal crónica em crianças <18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.”

Dependendo da indicação terapêutica, a posologia será diferente: para doentes com DMT2 a dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia, sendo que quando a dapagliflozina é utilizada em associação com a insulina ou com um secretagogo da insulina, como uma sulfonilureia, deve ser considerada uma dose mais baixa de insulina ou do secretagogo da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia; para doentes com IC, a dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez por dia, sendo que, no estudo DAPA-HF, a dapagliflozina foi administrada em conjunto com outras terapêuticas para a IC e, por fim, em doentes com doença renal crónica, a dose recomendada é de 10 mg de dapagliflozina uma vez

por dia e, no estudo DAPA-CKD, a dapagliflozina foi administrada em conjunto com outras terapêuticas para a doença renal crónica ¹³.

“Os comprimidos são tomados por via oral, uma vez por dia, a qualquer hora do dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros” ¹³.

Para a introdução deste fármaco no mercado, a avaliação da eficácia e segurança clínicas foram demonstradas através de vários estudos, consoante a indicação terapêutica a aprovar.

- Diabetes Mellitus ¹³

“Para o uso em monoterapia no controlo glicémico foi realizado um estudo controlado com placebo, em dupla ocultação, com uma duração de 24 semanas (com um período de extensão adicional) para em indivíduos com controlo inadequado da DMT2. O tratamento uma vez por dia com dapagliflozina resultou em reduções da hemoglobina glicada (HbA1c) estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) em comparação com o placebo. No período de extensão, as reduções da HbA1c foram sustentadas até à semana 102 (-0,61%, e -0,17% variação média ajustada desde o início para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente).”

Tabela 2. Resultados na semana 24 (LOCF^a) de um estudo de dapagliflozina controlado com placebo em monoterapia

	Monoterapia	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Inicial (média)	8,01	7,79
Variação desde o início ^c	-0,89	-0,23
Diferença do placebo ^c	-0,66*	
(IC 95%)	(-0,96; -0,36)	
Indivíduos (%) atingiram:		
HbA1c < 7%		
Ajuste inicial	50,8 [§]	31,6
Peso corporal (kg)		
Inicial (média)	94,13	88,77
Variação desde o início ^c	-3,16	-2,19
Diferença do placebo ^c	-0,97	
(IC 95%)	(-2,20; 0,25)	

^aLOCF: Última observação (anterior ao resgate para doentes resgatados) efetuada

^bTodos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

*valor-p < 0,0001 *versus* placebo

[§]Não avaliado para significância estatística como resultado do procedimento de teste sequencial para os objetivos secundários finais

Figura 3 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ¹³.

“Por sua vez, no controlo glicémico em terapêutica de associação adjuvante, um estudo de não-inferioridade avaliou como terapêutica adjuvante à metformina em comparação com a sulfonilureia (glipizida) com terapêutica adjuvante à metformina em indivíduos com controlo glicémico inadequado (HbA1c >6,5% e ≤10%). Verificou-se uma redução média semelhante da HbA1c desde o início até à semana 52, em comparação com a glipizida, demonstrando não-inferioridade. Já nas semanas 52, 104 e 208, uma proporção significativamente menor de indivíduos no grupo tratado com dapagliflozina (3,5%, 4,3% e 5,0%, respetivamente) experimentou pelo menos um acontecimento de hipoglicemia em comparação com o grupo tratado com glipizida (40,8%, 47,0% e 50,0%, respetivamente).”

Tabela 3. Resultados na semana 52 (LOCF^a) num estudo controlado com ativo comparando dapagliflozina à glipizida em associação à metformina

Parâmetro	Dapagliflozina + metformina	Glipizida + metformina
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Inicial (média)	7,69	7,74
Variação desde o início ^c	-0,52	-0,52
Diferença da glipizida + metformina ^c (IC 95%)	0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Peso corporal (kg)		
Inicial (média)	88,44	87,60
Variação desde o início ^c	-3,22	1,44
Diferença da glipizida + metformina ^c (IC 95%)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF: Última observação efetuada

^bIndivíduos aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

^dNão-inferior à glipizida + metformina

*valor-p < 0,0001

Figura 4 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ¹³.

“A dapagliflozina em terapêutica adjuvante à metformina, glimepirida, metformina e uma sulfonilureia, sitagliptina (com ou sem metformina) ou insulina resultou às 24 semanas em reduções estatisticamente significativas da HbA1c em comparação com indivíduos tratados com placebo (p<0,0001) enquanto que a insulina no grupo placebo verificou um aumento médio de 10,5 UI/dia e 18,3 UI/dia desde o início (dose média de 84 e 92 UI/dia) nas semanas 48 e 104, respetivamente. A proporção de indivíduos que permaneceram no estudo na semana 104 foi de 72,4% para o grupo de tratamento com dapagliflozina 10 mg e 54,8% para o grupo placebo.”

Tabela 4. Resultados da semana 24 (LOCF^a) de estudos controlados com placebo da dapagliflozina em associação combinada com metformina ou sitagliptina (com ou sem metformina)

	Associação combinada			
	Metformina ¹		Inibidor DPP-4 (sitagliptina ²) ± metformina ¹	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Inicial (média)	7,92	8,11	7,90	7,97
Varição desde o início ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Diferença do placebo ^c	-0,54*		-0,48*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Indivíduos (%) atingiram:				
HbA1c < 7%				
Ajustada para início	40,6**	25,9		
Peso corporal (kg)				
Inicial (média)	86,28	87,74	91,02	89,23
Varição desde o início ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Diferença do placebo ^c	-1,97*		-1,89*	
(IC 95%)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

¹Metformina ≥ 1500 mg/dia;

²sitagliptina 100 mg/dia

^aLOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

^bTodos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

*valor-p < 0,0001 versus placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

**valor-p < 0,05 versus placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

Tabela 5. Resultados da semana 24 de estudos controlados com placebo de dapagliflozina em associação combinada com sulfonilureia (glimpirida) ou metformina e uma sulfonilureia

	Associação combinada			
	Sulfonilureia (glimpirida ¹)		Sulfonilureia + metformina ²	
	Dapagliflozina 10 mg	Placebo	Dapagliflozina 10 mg	Placebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Inicial (média)	8,07	8,15	8,08	8,24
Varição desde o início ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Diferença do placebo ^c	-0,68*		-0,69*	
(IC 95%)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Indivíduos (%) atingiram:				
HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Ajustada para início	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Peso corporal (kg) (LOCF)^d				
Inicial (média)	80,56	80,94	88,57	90,07
Varição desde o início ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Diferença do placebo ^c	-1,54*		-2,07*	
(IC 95%)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

¹glimpirida 4 mg/dia;

²Metformina (formulações de libertação imediata ou prolongada) ≥ 1500 mg/dia mais a dose máxima tolerada, que tem de ser pelo menos metade da dose máxima, de uma sulfonilureia durante pelo menos 8 semanas antes da aleatorização

^aDoentes aleatorizados e tratados, com avaliação de eficácia no início e pelo menos 1 avaliação pós-início

^bColunas 1 e 2, HbA1c analisada utilizando LOCF (ver nota de rodapé d); Colunas 3 e 4, HbA1c analisada usando LRM (ver nota de rodapé e)

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial

^dLOCF: Última observação (antes do resgate para indivíduos resgatados) efetuada

^eLRM: análise longitudinal de medidas repetidas

*valor-p < 0,0001 versus placebo + medicamentos hipoglicemiantes orais

Tabela 6. Resultados na semana 24 (LOCF^a) de um estudo controlado com placebo de dapagliflozina em associação com insulina (isolada ou com outros medicamentos orais hipoglicemiantes)

Parâmetro	Dapagliflozina 10 mg + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes ²	Placebo + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Inicial (média)	8,58	8,46
Variação desde o início ^c	-0,90	-0,30
Diferença do placebo ^c	-0,60*	
(IC 95%)	(-0,74; -0,45)	
Peso corporal (kg)		
Inicial (média)	94,63	94,21
Variação desde o início ^c	-1,67	0,02
Diferença do placebo ^c	-1,68*	
(IC 95%)	(-2,19; -1,18)	
Dose média diária de insulina (UI)¹		
Inicial (média)	77,96	73,96
Variação desde o início ^c	-1,16	5,08
Diferença do placebo ^c	-6,23*	
(IC 95%)	(-8,84; -3,63)	
Indivíduos com redução de pelo menos 10% (%) da dose média diária de insulina	19,7**	11,0

^aLOCF: Última observação (anterior ou na data da primeira titulação da insulina, se necessário) efetuada

^bTodos os indivíduos aleatorizados que tomaram pelo menos uma dose de medicamento em estudo durante o período de curta duração em dupla ocultação

^cMédia dos mínimos quadrados ajustada para valor inicial e presença de medicamentos orais hipoglicemiantes

*valor-p < 0,0001 *versus* placebo + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes

**valor-p < 0,05 *versus* placebo + insulina ± medicamentos orais hipoglicemiantes

¹Regimes de titulação de insulina (incluindo ação rápida, intermédia, e insulina basal) apenas permitido no caso dos indivíduos que cumpriam os critérios de GPJ pré-definidos.

²No início, cinquenta por cento dos indivíduos estavam em monoterapia com insulina; 50% estavam a fazer 1 ou 2 medicamentos orais hipoglicemiantes em adição à insulina; deste último grupo, 80% estava a fazer metformina isolada, 12% estava a fazer metformina mais terapêutica com sulfonilureia, e os restantes estavam a fazer outros medicamentos orais hipoglicemiantes.

Figura 5 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ¹³.

Foi também avaliado o peso corporal de doentes com DMT2. “Como terapêutica de associação à metformina, num estudo de não-inferioridade controlado com substância ativa, a dapagliflozina teve como resultado reduções estatisticamente significativas de peso corporal em comparação com glipizida de -4,65 kg às 52 semanas (p<0,0001). Um estudo de 24 semanas, em 182 indivíduos diabéticos utilizando a absorciometria com radiação-X de dupla energia (DXA) para avaliar a composição corporal revelou reduções com dapagliflozina 10 mg associada a metformina em comparação com placebo associado a metformina, respetivamente, em peso corporal e massa gorda corporal medida pela DXA ao invés de tecido magro ou perda de líquido.”

Já no parâmetro pressão arterial, “um estudo específico em doentes diabéticos com uma TFG ≥45 a <60 ml/min/1,73 m², e com o tratamento com dapagliflozina demonstrou reduções da pressão arterial sistólica (PAS) sentado na semana 24: -4,8 mmHg comparativamente a -1,7 mmHg para o placebo (p<0,05).”

O controlo glicémico em doentes com compromisso renal moderado doença renal crónica em estadio 3a (TFG ≥45 a <60 ml/min/1,73 m²) foi avaliado e o tratamento com dapagliflozina resultou em reduções na HbA1c e no peso corporal comparativamente a placebo.

Já em doentes com HbA1c inicial $\geq 9\%$ viram que o “tratamento com dapagliflozina 10 mg resultou em reduções estatisticamente significativas na HbA1c na semana 24 em monoterapia (variação média ajustada desde o início: -2,04% e 0,19% para a dapagliflozina 10 mg e placebo, respetivamente) e como adjuvante à metformina (variação média ajustada desde o início: -1,32% e -0,53% para a dapagliflozina e placebo, respetivamente).”

- Resultados cardiovasculares e renais ¹³

“O estudo DECLARE mostrou o benefício do tratamento da dapagliflozina em relação ao placebo e que foi observado quer em doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida, com e sem IC no início do estudo, e foi consistente em todos os subgrupos chave, incluindo idade, género, TFG e região”.

Figura 1: Tempo até à primeira ocorrência de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular

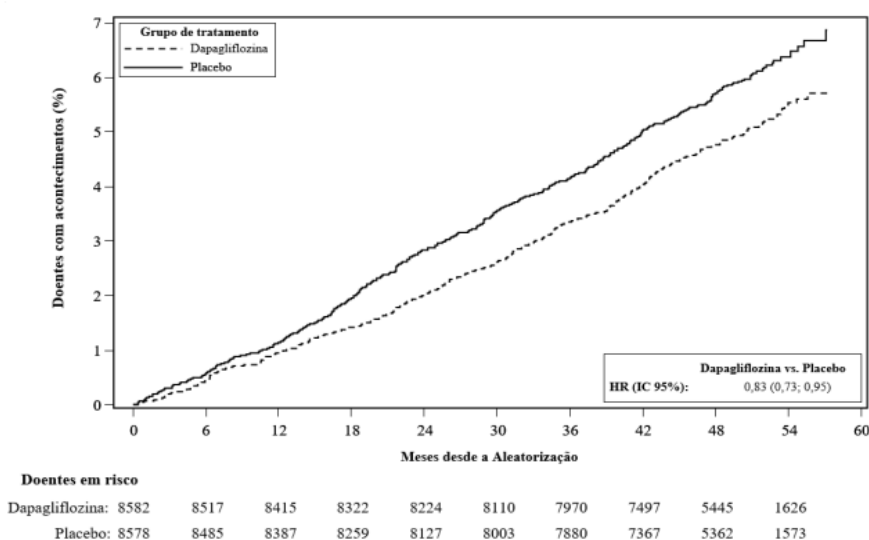
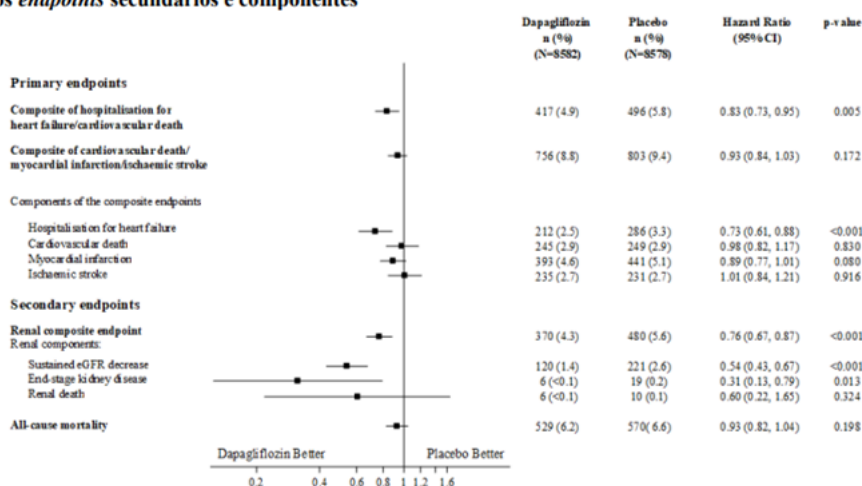


Figura 2: Efeitos do tratamento para os endpoints primários compostos e os seus componentes e os endpoints secundários e componentes



Endpoint renal composto definido como: confirmação de redução sustentada $\geq 40\%$ na TFGe para TFGe < 60 ml/min/1,73 m² e/ou doença renal terminal (diálise ≥ 90 dias ou transplante renal, confirmação de TFGe < 15 ml/min/1,73 m² sustentada) e/ou morte renal ou cardiovascular.

Os valores-p são bilaterais. Os valores-p para os endpoints secundários e para os componentes individuais são nominais. O tempo até ao primeiro acontecimento foi analisado num modelo de riscos proporcionais de Cox. O número de primeiros acontecimentos para os componentes individuais é o número real de primeiros acontecimentos para cada componente e não se soma ao número de acontecimentos no endpoint composto. IC=intervalo de confiança.

Figura 6 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ¹³.

- Insuficiência Cardíaca ¹³

“A dapagliflozina foi superior ao placebo na prevenção do endpoint primário composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visita urgente por IC (HR 0,74 [IC 95% 0,65; 0,85], p <0,0001). O efeito foi observado precocemente e foi mantido durante o estudo.

A dapagliflozina também reduziu o número total de acontecimentos de hospitalizações por IC (primeira e recorrente) e morte cardiovascular.

O benefício do tratamento da dapagliflozina foi observado nos doentes com IC, com e sem DMT2. “

- Doença Renal Crónica ¹³

“O estudo foi interrompido precocemente pela eficácia antes da análise programada com base numa recomendação do Comité de Monitorização de Dados Independente. A dapagliflozina foi superior ao placebo na redução do endpoint primário composto de $\geq 50\%$ de redução sustentada na TFG, progressão para doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal. Com base no gráfico de KaplanMeier para o tempo até à primeira ocorrência do endpoint primário composto, o efeito do tratamento foi evidente a partir de 4 meses e foi mantido até o final do estudo.”

“A dapagliflozina também reduziu a incidência do *endpoint* composto de $\geq 50\%$ de redução sustentada na TFG, doença renal terminal ou morte renal e o *endpoint* composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC. O tratamento com dapagliflozina melhorou a sobrevivência geral em doentes com doença renal crónica, com uma redução significativa na mortalidade por todas as causas.”

Figura 5: Tempo até à primeira ocorrência do *endpoint* primário composto, $\geq 50\%$ de redução sustentada na TFG, doença renal terminal, morte cardiovascular ou renal

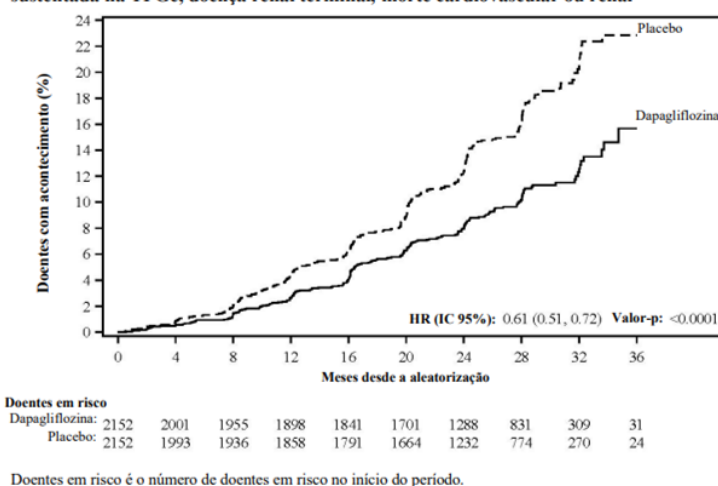


Figura 7 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ¹³.

As interações do fármaco dapagliflozina foram avaliadas no *site Micromedex* e em relação aos 10 fármacos mais prescritos no internamento do Hospital CUF Viseu (paracetamol, ceterolac, metamizol, dexametasona, tramadol, ondansetron, enoxaparina, furosemida, metoclopramida e cefazolina). De ressaltar que não há interações relevantes para este fármaco.

Na pesquisa de bibliografia para a realização do trabalho foram, também, tidos em conta pareceres de outros SF. A comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, através da orientação “Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes *Mellitus* tipo 2”, de 12 de março de 2022, recomenda o uso deste fármaco em 2ª linha em doentes com IC ou doença renal crónica diabética e, também, em 3ª linha em doentes que necessitem de descidas de HbA1c menores que 1% ¹⁵.

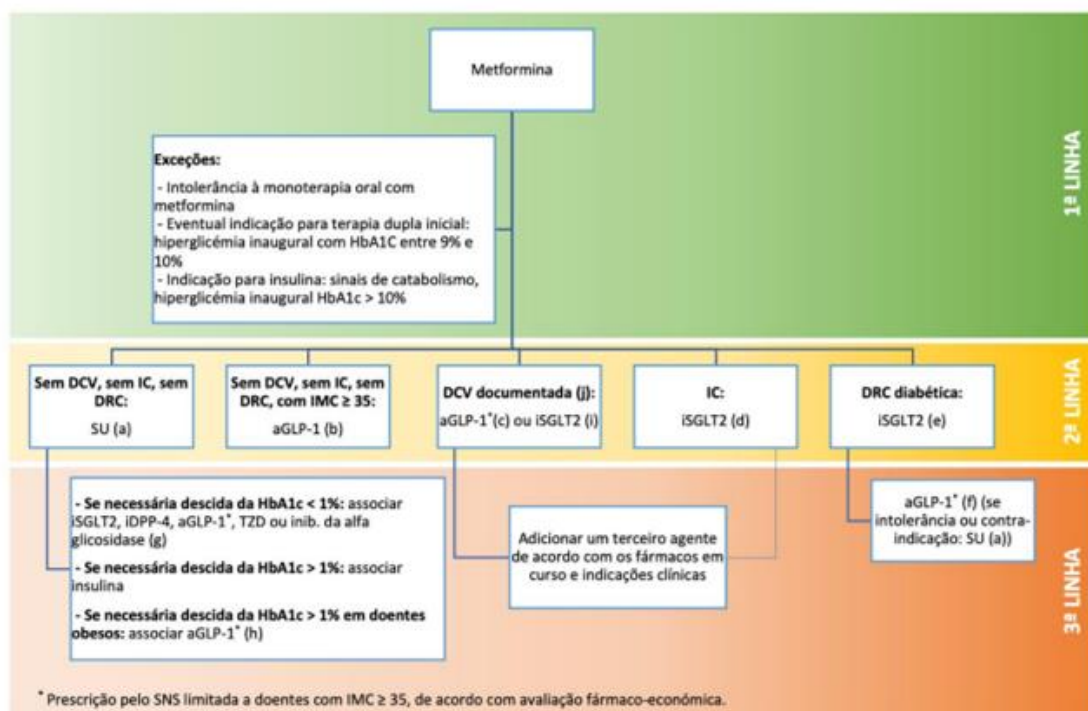
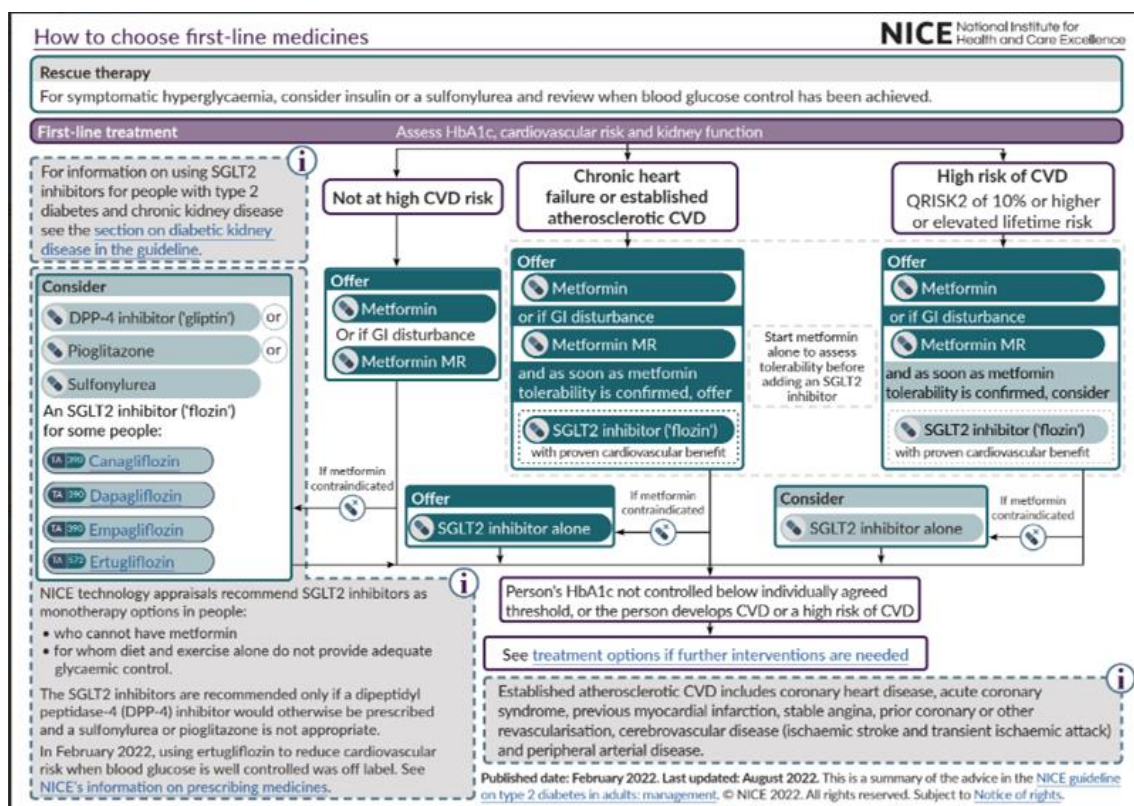


Figura 8 - Esquema terapêutico para doentes com DMT2 e outras patologias. (Adaptado de: Comissão Nacional de Farmácia)¹⁵.

O Infarmed, no seu “Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano - dapagliflozina”, em relação ao valor terapêutico acrescentado, refere que “a dapagliflozina demonstrou não inferioridade face à glipizida em terapêutica de 2ª linha após falência com metformina; apresentou, face à glipizida alguma vantagem em variáveis como peso, pressão arterial e menor número de hipoglicemias, mas teve maior número de infeções fúngicas e infeções urinárias. Apesar de novo mecanismo de ação, não pode ser considerada como uma inovação terapêutica, não preenchendo uma lacuna terapêutica. Dados os valores de descida da HbA1c (entre -0,54 e -0,68), na ausência de estudos comparativos diretos contra a dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), numa comparação indireta admite-se similitude à eficácia dos inibidores da DPP-4. A utilização só deve ser em 2ª linha em associação a metformina se houver contra-indicação ou reação adversa a sulfonilureias, ou em 3ª linha após metformina + sulfonilureia, como uma das possíveis opções. Não deve ser utilizada em doentes com insuficiência renal moderada, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, e não deve ser iniciada em doentes com idade ≥ 75 anos. Se o doente com mais de 65 anos apresentar episódios de depleção de volume relacionados com a exposição à dapagliflozina, a utilização deveria reequacionada (interrupção definitiva)”¹⁶.

O instituto *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sumariou as novas evidências na “*NICE guideline on type 2 diabetes in adults: management*” em dois esquemas que auxiliam na

hora de prescrever fármacos para primeiros tratamentos da DMT2 ou para tratamentos futuros. Assim e de acordo com os esquemas, aquando da instituição do 1º tratamento para a DMT2 e com base na avaliação de risco cardiovascular para o doente em questão, deve-se, caso o doente tenha IC crónica ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, prescrever um iSGLT2, com benefício cardiovascular comprovado, juntamente com a metformina. Por sua vez, referem também que se deve adicionar um iSGLT2 (para além do tratamento atual ou substituir um medicamento existente pelo iSGLT2) em qualquer estadio após o início do tratamento de 1ª linha em adultos com DMT2, se estes tiverem ou desenvolverem IC crónica ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, uma vez que estes fármacos têm um benefício cardiovascular comprovado ¹⁷.



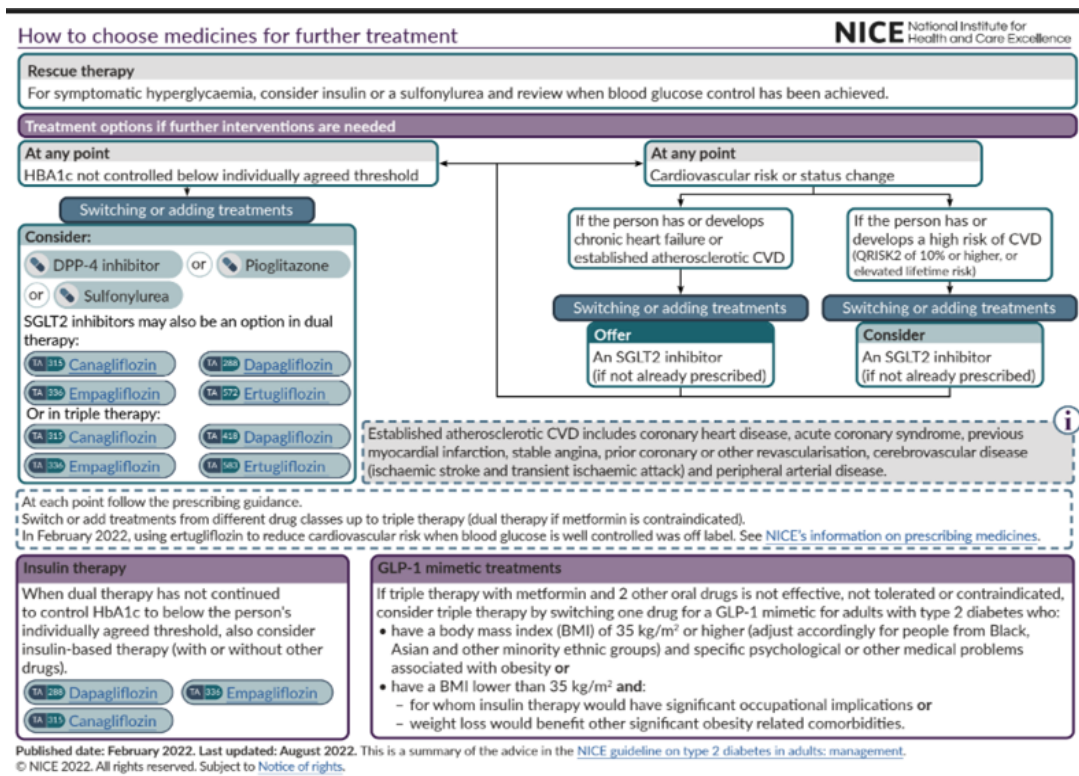


Figura 9 - Esquemas terapêuticos em doentes com DMT2 e outras patologias. (Adaptado de: Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE))¹⁷.

O documento “*Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*”, recomenda uma abordagem personalizada de tratamento com base em características individuais e comorbidades de cada doente. Assim, “dado o efeito favorável desta classe de medicamentos na redução da hospitalização por IC e progressão da doença renal crónica, o iSGLT2 foi priorizado em pessoas com IC, particularmente aquelas com FEred ou doença renal crónica”¹⁸.

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

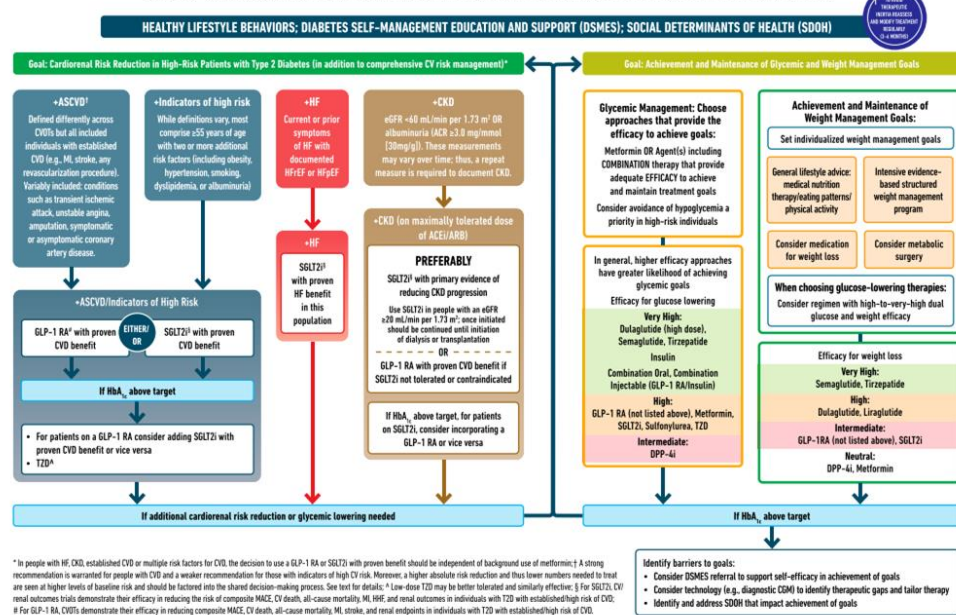


Figure 3—Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACR, albumin/creatinine ratio; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CGM, continuous glucose monitoring; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; Hf, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; SDOH, social determinants of health; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.

Figura 10 - (Adaptado de: Davies MJ et al.)¹⁸.

Por último, no documento “Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2”, publicado na Revista Portuguesa de Diabetes, em 2018, são enumeradas algumas desvantagens e vantagens da dapagliflozina¹⁹. Assim:

Desvantagens a considerar:¹⁹

- Sendo fármacos com efeito diurético modesto, poderão também ocorrer manifestações associadas à depleção de volume, como hipotensão ortostática, sobretudo no início do tratamento. Por este motivo recomenda-se uma utilização criteriosa destes fármacos em idosos e em pessoas com diminuição do reflexo da sede, com depleção de volume intravascular ou previamente medicadas com diuréticos;
- A nível lipídico, foi reportado um aumento ligeiro (cerca de 5%) do colesterol total, LDL e HDL;
- Ligeiro aumento das infeções urinárias, em particular cistites;
- Devido ao seu mecanismo de ação, os iSGLT2 perdem eficácia com TFG <math>< 45-60</math> mL/min/1,73 m²;
- Outro efeito secundário raro, mas potencialmente grave, é a ocorrência de cetoacidose diabética. Esta pode cursar com níveis de glicemia apenas ligeiramente aumentados (cetoacidose “euglicémica”). Embora se trate de um evento raro cuja

relação com esta classe farmacológica ainda se encontra em discussão, foram já propostas algumas medidas para reduzir o seu risco: suspender o fármaco pelo menos 24 horas antes de procedimentos cirúrgicos ou atividade física extrema, evitar o consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou regimes alimentares muito restritivos em hidratos de carbono (dietas “cetogénicas”) e ponderar de forma cautelosa a redução/suspensão de insulina no caso de doentes insulinotratados;

- Um aumento significativo nas amputações dos membros inferiores, item que não foi avaliado no estudo EMPA-REG *OUTCOME*. Este aumento das amputações carece, ainda, de explicação e até agora não se comprovou ser um efeito de classe. Entretanto, não se aconselha a utilização dos iSGLT2 em doentes com história de prévia amputação ao nível dos membros inferiores ou com pé diabético de elevado risco e risco de desidratação ou baixo débito periférico.

Vantagens francamente positivas: ¹⁹

- Existem dados que mostram benefícios específicos de três iSGLT2, a empagliflozina, a canagliflozina e, mais recentemente, a dapagliflozina, em doentes com eventos cardiovasculares prévios, quer a nível macrovascular, quer a nível microvascular. A nível macrovascular, o estudo EMPA-REG *OUTCOME* mostrou uma redução dos eventos cardiovasculares major, com redução da mortalidade cardiovascular, da mortalidade global e dos internamentos por IC. A nível microvascular e na população do mesmo estudo ocorreu uma redução na incidência ou no agravamento da nefropatia (progressão para macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, início de terapêutica de substituição renal ou morte por doença renal);
- Apesar da diminuição da eficácia na glicemia dos iSGLT2 com a redução da função renal, estão comprovados os seus efeitos benéficos renais. Todos os iSGLT2 têm um profundo efeito na hemodinâmica renal ao aumentarem o tónus da arteríola aferente levando a uma diminuição do fluxo renal, aumento da resistência vascular renal e redução da hiperfiltração. Poderá ser este o principal mecanismo pelo qual os iSGLT2 exercem a sua ação protetora renal.

Os resultados dos estudos de eventos cardiovasculares neste grupo terapêutico permitiram concluir que: os iSGLT2 demonstraram benefícios cardiorrenais na população com DM2 e elevado risco cardiovascular; benefícios na doença cardiovascular aterosclerótica, nomeadamente na taxa de hospitalizações por IC, na mortalidade cardiovascular e na progressão da doença renal crónica estabelecida ¹⁹.

Assim e após a análise destes estudos, foi decidido, em unanimidade pela CFT, a introdução deste novo grupo terapêutico no formulário do Hospital CUF Viseu para doentes com DMT2 e/ou IC. Contudo, optou-se pela introdução da empagliflozina em vez da dapagliflozina, uma vez que este fármaco já se encontra disponível noutros Hospitais do grupo, simplificando logisticamente o processo da sua introdução no formulário.

O **sacubitril/valsartan**, um fármaco inibidor da neprilisina e do recetor da angiotensina II tipo I (ATI), está aprovado para uso em doentes com IC crónica sintomática com FEred²⁰. Foi pedida a introdução no formulário do hospital da dosagem 24 mg + 26 mg para ser prescrito em casos de IC com FEred com o critério de prescrição sugerido, uso mediante justificação clínica, e com o seguinte critério de exclusão: não pode ser prescrito em concomitância com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonista do recetor da angiotensina II (ARA).

O mecanismo de ação do sacubitril é novo e consiste na inibição da endopeptidase, a neprilisina, diminuindo a degradação dos peptídeos natriuréticos (PN)²⁰. Esta ação é complementada pelo ARA, valsartan²⁰. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da TFG e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina, e redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos^{20; 21}. O valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II, por bloqueio seletivo do ATI, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona, dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular^{20; 21}.

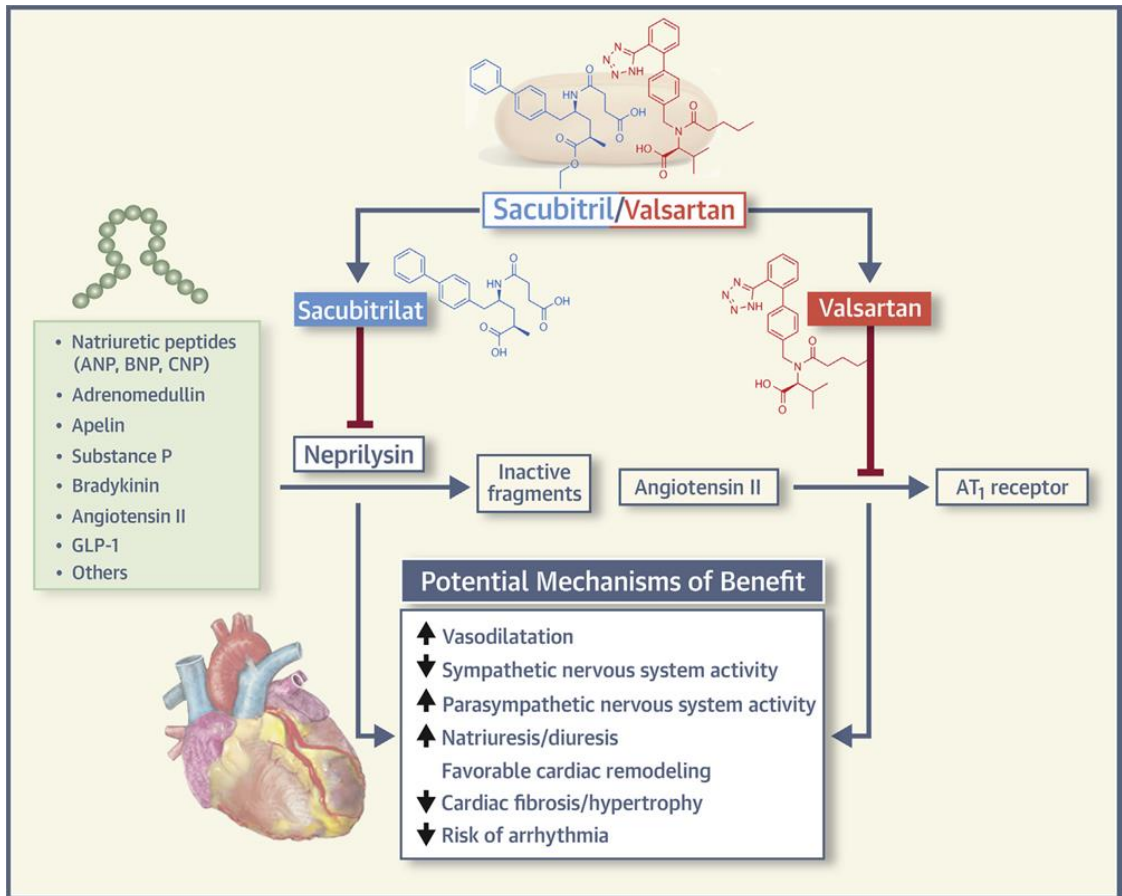


Figura 11 - Mecanismo de ação do fármaco sacubitril/valsartan. (Adaptado de: Docherty *et al.*)²¹.

Como referido, e de acordo com o RCM, as indicações clínicas oficialmente aprovadas são o uso em doentes adultos para o tratamento da IC crónica sintomática com FEd²⁰.

Em relação à posologia e ao modo de administração, é importante ter em conta as populações especiais como é o caso de doentes com compromisso renal e compromisso hepático.

- Compromisso renal²⁰

“Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro TFG 60-90 ml/min/1,73 m². Deve ser considerada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia para doentes com compromisso renal moderado (TFG 30-60 ml/min/1,73 m²). Como a experiência clínica em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) é muito limitada, deve ser utilizado com precaução e recomenda-se uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia. Não existe experiência em doentes com doença renal terminal e a utilização não é recomendada.”

- Compromisso hepático ²⁰

“Não é necessário ajuste posológico quando se utilizar em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação *Child-Pugh A*). A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (Classificação *Child-Pugh B*) ou com valores de AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal é limitada, o sacubitril/valsartan deve ser utilizado com precaução nestes doentes e a dose inicial recomendada em doentes com insuficiência hepática moderada (classificação *Child-Pugh B*) é de 24 mg/26 mg duas vezes por dia. Este fármaco está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (classificação *Child-Pugh C*).”

- Idosos (≥65 anos) ²⁰

“A dose deve ser de acordo com a função renal do doente idoso.”

“É também importante ressaltar que este fármaco não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico >5,4 mmol/l ou com PAS <100 mmHg e deve ser considerada uma dose inicial 24 mg/26 mg duas vezes por dia para doentes com PAS ≥100 a 110 mmHg. Ademais, o fármaco não deve ser coadministrado com um IECA ou um ARA e não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um IECA, devido ao potencial risco de angioedema quando utilizado concomitantemente com um IECA.” ²⁰.

“A dose inicial recomendada é um comprimido de 49 mg/51 mg duas vezes por dia, exceto nas situações descritas abaixo. A dose deve ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose que se pretende atingir de um comprimido de 97 mg/103 mg duas vezes por dia, de acordo com o tolerado pelo doente. Se os doentes apresentarem problemas de tolerabilidade (PAS ≤95 mmHg, hipotensão sintomática, hipercaliemia, disfunção renal), é recomendado ajuste posológico da medicação concomitante, redução temporária da dose ou descontinuação. No estudo PARADIGM-HF, foi administrado conjuntamente com outras terapêuticas para a IC, em vez de um IECA ou outro ARA. Existe uma experiência limitada em doentes que não se encontram atualmente a tomar um IECA ou um ARA ou a tomar doses baixas destes medicamentos, portanto é recomendada uma dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia e titulação lenta da dose (duplicação a cada 3-4 semanas) para estes doentes.” ²⁰.

A avaliação da eficácia e segurança clínicas deste fármaco foram comprovadas através do estudo PARADIGM-HF estudo principal de fase 3, um estudo multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação de 8.442 doentes comparando o sacubitril/valsartan ao enalapril, ambos administrados em doentes adultos com IC crónica, classe II a IV da *New York Heart Association*

(NYHA) e FEred [fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 40\%$, alterada posteriormente para $\leq 35\%$] em adição a outras terapêuticas para IC ²⁰. Das várias conclusões deste estudo destaca-se:

- “No grupo tratado com sacubitril/valsartan, 76% dos doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 200 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 375 mg). No grupo tratado com enalapril, 75% de doentes permaneceram na dose que se pretendia atingir de 10 mg duas vezes por dia até ao fim do estudo (dose diária média de 18,9 mg);
- Sacubitril/valsartan foi superior a enalapril, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações para 21,8% comparativamente a 26,5% para doentes tratados com enalapril. As reduções absolutas de risco foram de 4,7% para o composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, 3,1% para morte cardiovascular isolada e 2,8% para primeira HF hospitalização isolada. A redução do risco relativo foi 20% versus enalapril;
- A morte súbita foi responsável por 45% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril (HR 0,80, $p=0,0082$). A falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes cardiovasculares e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com sacubitril/valsartan comparativamente aos doentes tratados com enalapril;
- Sacubitril/valsartan melhorou a sobrevivência com uma redução significativa em 2,8% na mortalidade por todas as causas (sacubitril/valsartan: 17%, enalapril 19,8%). A redução do risco relativo foi de 16% comparativamente a enalapril” ²⁰.

Tabela 2 Efeito do tratamento para o parâmetro de avaliação primário composto, seus componentes e mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento médio de 27 meses

	Sacubitril/ valsartan N=4.187 [‡] n (%)	Enalapril N=4.212 [‡] n (%)	Hazard ratio (95% IC)	Redução do risco relativo	Valor p ***
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Parâmetro de avaliação primário composto por morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca					
Morte CV**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Primeira hospitalização por insuficiência cardíaca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Parâmetro de avaliação secundário					
Mortalidade por todas as causas	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

*O parâmetro de avaliação primário foi definido como o tempo para o primeiro evento de morte CV ou hospitalização por IC.

**Morte CV inclui todos os doentes que morreram até à data de *cut-off* independentemente das hospitalizações anteriores.

***Valor p parcial

[‡]Análise completa

Figura 1 Curva Kaplan-Meier para o parâmetro de avaliação primário composto componente morte CV

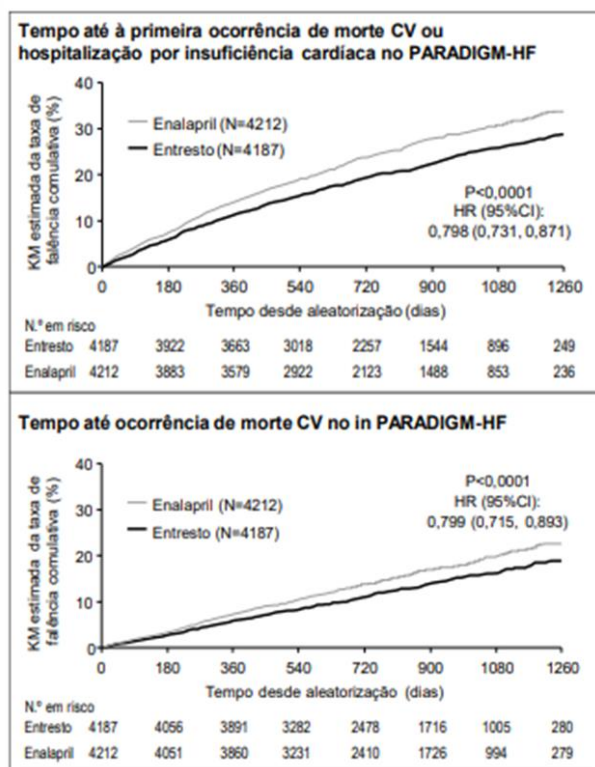


Figura 12 - Resultados dos estudos de avaliação da eficácia e segurança clínicas do fármaco. (Adaptado de: RCM do fármaco) ²⁰.

Em relação às interações com outros fármacos, destacam-se interações com: o potássio; anti-inflamatórios não esteroides (AINE); o lítio; a furosemida (interação major no site *Micromedex*); a metformina e os substratos do OATPIB e OATPIB3, como por exemplo, as estatinas.

- Potássio²⁰

“O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (triamtereno, amilorida), antagonistas mineralocorticoides (p. ex. espironolactona, eplerenona), suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos (tais como heparina) podem levar a aumentos do potássio sérico, e ao aumento da creatinina sérica. É recomendada a monitorização do potássio sérico se o sacubitril/valsartan for coadministrado com estes fármacos.”

- Fármacos AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2²⁰

“Em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo aqueles em terapêutica com diuréticos), ou doentes com a função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e AINE pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal.”

- Lítio²⁰

“Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com IECA ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo sacubitril/valsartan. Portanto, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária, recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado.”

- Furosemida²⁰ - Interação major no *Micromedex*

“A dose média diária de furosemida não variou a partir dos valores iniciais até ao final do estudo PARADIGM-HF em doentes tratados com sacubitril/valsartan.”

- Metformina ²⁰

“A coadministração de sacubitril/valsartan com metformina reduziu a C_{max} e a AUC da metformina em 23%. A relevância clínica destes resultados é desconhecida. Portanto, quando se inicia a terapêutica com sacubitril/valsartan em doentes tratados com metformina, o estado clínico do doente deve ser avaliado.”

- Substratos OATPIBI e OATPIB3 ²⁰, por ex.:estatinas

“A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a C_{max} da atorvastatina e os seus metabolitos em até 2 vezes e a AUC em até 1,3 vezes. Recomenda-se precaução quando se coadministrar sacubitril/valsartan com estatinas. Não foram observadas interações clinicamente relevantes quando a sinvastatina e o sacubitril/valsartan foram coadministrados.”

Também para esta nova classe terapêutica, existem recomendações de outros SF. Assim, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica e o Formulário Nacional de Medicamentos têm como indicação de utilização para o sacubitril/valsartan o “Tratamento da IC com disfunção ventricular esquerda (FEVE ≤35) como alternativa aos IECA/ARA em doentes que se mantêm sintomáticos em classe NYHA ≥II, apesar de a terapêutica otimizada nas doses máximas toleradas de IECA/ARA, bloqueador β e antagonista da aldosterona (e diuréticos se indicados), após pelo menos 3-6 meses de tratamento. O tratamento com sacubitril/valsartan deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de IC grave e os doentes devem ser seguidos em programas estruturados de seguimento de doentes com IC com interligação entre cuidados primários e secundários. Para os doentes nas condições acima descritas é um fármaco de 1ª linha” ²².

O Infarmed, no seu “Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano – sacubitril/valsartan”, refere que “A avaliação farmacoterapêutica de sacubitril/valsartan concluiu pela existência de indicação de valor terapêutico, acrescentado considerável em relação ao enalapril isoladamente, mas a magnitude do efeito pode estar sobrestimada pelo facto de o estudo que suporta a utilização desta associação, PARADIGM-HF, ter sido interrompido precocemente por benefício. Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução das indicações em avaliação no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis.” ²³.

Em relação ao valor terapêutico acrescentado, o Infarmed guiou-se novamente pelo estudo PARADIGM-HF com o fármaco comparador selecionado enalapril, sendo que “Este estudo incluiu doentes com IC graus I a IV (NYHA) com FEred (inicialmente igual ou inferior a 40% e, posteriormente, por alteração do protocolo, igual ou inferior a 35%), que se encontravam medicados com uma combinação de fármacos que incluía IECA (78%) ou ARA (22%), diuréticos (80%), bloqueadores β (93%), e um antagonista dos mineralocorticóides (cerca de 55%). Os doentes elegíveis mudaram do IECA ou ARA que estavam a tomar para enalapril 10 mg duas vezes por dia ou para a combinação sacubitril/valsartan (200 mg de sacubitril duas vezes por dia + 80 mg de valsartan duas vezes por dia), depois de um período *single blinded* para testar tolerância à medicação do estudo. A variável primária de eficácia foi um evento composto de morte de causa cardiovascular e hospitalização por IC, mas o estudo foi desenhado para detetar uma diferença entre grupos na taxa de morte cardiovascular. Foram aleatorizados, numa relação de 1:1, 8.442 doentes. Os doentes incluídos, para além da medicação do estudo (sacubitril/valsartan ou enalapril), estavam medicados maioritariamente com diuréticos e bloqueadores β , e se tolerado, um antagonista dos mineralocorticóides. A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*, por o estudo ter terminado precocemente por benefício. No *baseline*, os doentes incluídos no grupo da combinação sacubitril + valsartan e no grupo do enalapril, apresentavam uma IC de grau I (NYHA) em, respetivamente, 4,3% e 5,0%, de grau II em 71,6% e 69,3%, de grau III em 23,1% e 24,9%, e de grau IV em 0,8% e 0,6%. O estudo foi interrompido precocemente por benefício após um *follow up* mediano de 27 meses, quando todos os doentes previstos já tinham sido incluídos no estudo, e quando tinham ocorrido 1251 mortes cardiovasculares, das 1229 mortes estimadas como necessárias. O *endpoint* primário foi observado em 914 doentes (21,8%) no grupo da combinação sacubitril/valsartan, e em 1117 doentes (26,5%) no grupo do enalapril (*hazard ratio* 0,80; IC95% 0,73 a 0,87; $p < 0,001$). Uma análise de sub-grupos revelou que, no que diz respeito ao *endpoint* primário, nos doentes com IC de grau I ou II a combinação sacubitril/valsartan foi melhor que o enalapril, mas que nos doentes com IC grau III ou IV a combinação sacubitril/valsartan não foi melhor que o enalapril (*forest plots*). Em relação ao *outcome* morte cardiovascular, a combinação sacubitril/valsartan foi melhor que o enalapril em ambos os subgrupos. Esta análise de subgrupos não estava prevista por protocolo e levanta incerteza sobre a forma apropriada de interpretar os resultados. Assim, considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado considerável, mas a magnitude do efeito pode estar sobrestimada por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício. Esta conclusão está condicionada a serem cumpridos cumulativamente os seguintes critérios: Doentes com IC com FEred; FEVE igual ou inferior a 35%; Doentes com sintomas de IC grau

II ou III (NYHA) apesar de tratamento, há pelo menos 4 semanas, com IECA ou ARA em combinação com bloqueadores β , associados a outros tratamentos recomendados neste contexto como diuréticos e /ou antagonistas da aldosterona se tolerados.”²³.

Por sua vez, a Sociedade Europeia de Cardiologia, via a *guideline* “Recomendações para o diagnóstico e tratamento da IC crónica e aguda”, de 2021, refere que “o sacubitril/valsartan está recomendado como substituto do IECA nos doentes com IC com FEred para reduzir o risco de internamento por IC e de morte” (classe I nível B). Nesta mesma *guideline* é possível encontrar uma tabela, em dados suplementares, que funciona como um guia prático de como usar o sacubitril/valsartan em doentes que têm IC com FEred^{24; 25}.

Supplementary Table 5 Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) in patients with heart failure with reduced ejection fraction^a

WHY?
To improve symptoms, reduce the risk of HF hospitalization, and increase survival.
IN WHOM AND WHEN?
Indications:
1. Patients with HFrEF as a replacement for ACE-I/ARB. 2. It may be considered in patients with HFrEF in those who are ACE-I/ARB naïve (<i>de novo</i> use).
Contraindications:
1. History of angioedema. ^a 2. Known bilateral renal artery stenosis. 3. Pregnancy/risk of pregnancy and breastfeeding period. 4. Known allergic reaction/other adverse reaction (drug-specific). 5. eGFR <30 mL/min/1.73 m ² . 6. Symptoms of hypotension or a SBP <90 mmHg (PARADIGM-HF enrolled patients with SBP >95 mmHg at randomization)
Cautions/seek specialist advice:
1. A washout period of at least 36 h after ACE-I therapy is required in order to minimize the risk of angioedema. 2. Significant hyperkalaemia (K ⁺ >5.0 mmol/L). 3. Drug interactions to look out for: <ul style="list-style-type: none">● K⁺ supplements/K⁺-sparing diuretics, e.g. amiloride and triamterene (beware combination preparations with furosemide).● MRAs.● Renin inhibitors^c.● NSAIDs^d.● Trimethoprim/trimethoprim-sulfamethoxazole.● 'Low-salt' substitutes with a high K⁺ content.
WHAT DOSE?—see also Guidelines, Table 8
Sac/Val: starting dose 49/51 mg <i>b.i.d.</i> *, target dose 97/103 mg <i>b.i.d.</i> *24/26 mg <i>b.i.d.</i> in selected patients
WHERE?
<ul style="list-style-type: none">● In the community in stable patients (NYHA class IV/patients with severe HF and those with a current/recent exacerbation should be referred for specialist advice).● In patients hospitalized with worsening HF—after stabilizing, relieving congestion, and if possible, restoring 'euvoemia' (but ideally before discharge).● Other exceptions—see 'Cautions/seek specialist advice'.
HOW TO USE?
<ul style="list-style-type: none">● Check renal function and electrolytes.● Start with a low dose (see Guidelines, Table 8).● In some patients, one may consider a reduced starting dose (24/26 mg <i>b.i.d.</i>), namely in those with SBP 100–110 mmHg, ACE-I/ARB naïve patients, eGFR 30–60 mL/min/1.73 m².● Double the dose at not less than 2-week intervals in the community, monitoring tolerability.● Aim for the target dose (see above) or, failing that, the highest tolerated dose.● Re-check blood chemistry (urea/BUN, creatinine, K⁺) 1–2 weeks after initiation and 1–2 weeks after final dose titration.● Consider reducing diuretic where appropriate● Monitor blood chemistry 4-monthly thereafter.● When to stop up-titration, reduce dose, stop treatment—see PROBLEM SOLVING.

Figura 13 - Guia prático para o uso de sacubitril/valsartan. (Adaptado de: McDonagh TA et al.)²⁵.

Na guideline “Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines” do AHA/ACC/HFSA é referido que em “doentes com IC com FEred e sintomas classe II a III da NYHA, o uso de sacubitril/valsartan é recomendado para reduzir a morbidade e mortalidade” (classe I nível A). Explicam, com detalhe, que “a inibição do sistema renina-angiotensina é

recomendada para reduzir a morbidade e a mortalidade de doentes com IC com FEred, e inibidor da neprilisina e do ATI, IECA ou ARA são recomendados como terapia de 1ª linha. Se os doentes tiverem IC com FEred sintomática crónica com sintomas classe II ou III da NYHA e toleram um IECA ou ARA, devem ser mudados para um inibidor da neprilisina e do ATI devido à melhora na morbidade e mortalidade. Um inibidor da neprilisina e do ATI é recomendado como tratamento de novo em pacientes hospitalizados com IC aguda antes da alta dada melhora no estado de saúde, redução no biomarcador N-terminal da pró hormona do peptídeo natriurético do tipo B e melhora dos parâmetros de remodelação do ventrículo esquerdo em comparação com IECA/ARA. Embora os dados sejam limitados, o uso de um inibidor da neprilisina e do ATI pode ser eficaz como tratamento de novo em pacientes com IC com FEred crónica sintomática para simplificar a gestão da terapêutica. O ARA pode ser usado como alternativa ao IECA no cenário de tosse intolerável ou como alternativa ao IECA e inibidor da neprilisina e do ATI em doentes com história de angioedema. Se os doentes mudarem de um IECA para um inibidor da neprilisina e do ATI ou vice-versa, deve haver pelo menos 36 horas entre as doses de IECA e de inibidor da neprilisina e do ATI”²⁶.

O NICE no seu documento “*Chronic heart failure in adults, 2011. Last updated 10 January 2023*” menciona que “antagonistas do recetor dos mineralocorticóide (ARM), iSGLT2 e sacubitril/valsartan demonstraram beneficiar pessoas com IC crónica e FEred. Os ARM devem ser adicionados aos IECA e aos bloqueadores β se os sintomas de IC cardíaca persistirem, e o iSGLT2 pode ser adicionado ao tratamento padrão otimizado por recomendação de um especialista em IC. O sacubitril/valsartan é recomendado como uma opção de tratamento para pessoas com sintomas classe II a IV da NYHA e uma FEVE de 35% ou menos que já estão a tomar uma dose estável de IECA ou ARA”. No documento “*Chronic heart failure in adults: diagnosis and management, 2018*” do mesmo instituto o sacubitril/valsartan volta a ser recomendado “como uma opção para o tratamento de IC crónica sintomática com FEred, apenas em pessoas com sintomas classe II a IV da NYHA e com uma FEVE de 35% ou menos e que já estão a tomar uma dose estável de IECA ou ARA. O tratamento com sacubitril/valsartan deve ser iniciado por um especialista em IC com acesso a uma equipa multidisciplinar de IC. A titulação e o monitoramento da dose devem ser realizados pelo membro da equipa mais adequado”²⁷.

O mesmo instituto menciona ainda, no documento “*Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, 2016. Version of 2022.*”, que novos estudos realizados pela empresa do sacubitril/valsartan permitem afirmar que o benefício do tratamento com sacubitril/valsartan em relação aos IECA também foi observado em pessoas que não tinham anteriormente IECA ou ARA ²⁸.

Company's new evidence in response to consultation

3.62 In response to the consultation, the company requested permission to submit new evidence, which was granted by NICE. The new evidence was to support the clinical effectiveness and safety of sacubitril valsartan in people not included in the draft recommendations, specifically:

- people with NYHA class IV symptoms (see section 3.63)
- people who have not previously had ACE inhibitors or ARBs (see sections 3.64 to 3.67)
- people with LVEF more than 35% (see section 3.68).

3.64 To demonstrate the clinical efficacy of sacubitril valsartan in people who have not previously had ACE inhibitors or ARBs, the company suggested that a subgroup of the PARADIGM-HF trial comprising people who had been diagnosed less than 3 months before entering the trial could be considered a proxy. The company stated that for this subgroup analysis, the p value of statistical interaction was 0.2677. From this statistically non-significant interaction, the company inferred that the treatment benefit of sacubitril valsartan over ACE inhibitors was independent of time since diagnosis. **The company interpreted from this that the treatment benefit of sacubitril valsartan over ACE inhibitors would also be seen in people who have not previously had ACE inhibitors or ARBs.**

Figura 14 - Recomendações do NICE. (Adaptado de: NICE) ²⁸.

Sacubitril valsartan

These recommendations are from the [NICE technology appraisal guidance on sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction](#).

1.4.22 Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people:

- with New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms **and**
- with a left ventricular ejection fraction of 35% or less **and**
- who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or ARBs. **[2016]**

1.4.23 Treatment with sacubitril valsartan should be started by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be performed by the most appropriate team member (see the [section on team working in the management of](#)

Figura 15 - Recomendações do NICE. (Adaptado de: NICE) ²⁸.

Por último, a Sociedade Portuguesa de Cardiologia, no artigo “*Optimization of heart failure with reduced ejection fraction prognosis-modifying drugs: A 2021 heart failure expert consensus paper*” refere que “Com base na evidência clínica publicada mais recentemente e no julgamento clínico dos membros do painel, três princípios-chave são destacados: (i) sacubitril/valsartan deve ser preferido como terapia de 1ª linha para a IC com FEred, em vez de um IECA ou um ARA; (ii) os quatro medicamentos básicos para a IC com FEred são o inibidor da neprilisina e do recetor da AT1, os agentes bloqueadores β -adrenérgicos, os ARM e os iSGLT2, independentemente da presença de DMT2; (iii) essas quatro classes de medicamentos para a IC com FEred devem ser rapidamente introduzidas num período curto de 4-6 semanas, seguindo um protocolo de segurança, e depois tituladas durante as 8 semanas seguintes.”²⁹.

Em suma, tendo em conta toda a informação recolhida e após deliberação em unanimidade da CFT, o fármaco sacubitril/valsartan passará a fazer parte do arsenal terapêutico do Hospital CUF Viseu para doentes com IC sintomática e com FEred, respeitando sempre os critérios de exclusão supramencionados.

As **estatinas**, fármacos inibidores da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), têm como indicação terapêutica aprovada o seu uso nas dislipidemias. Nesta reunião da CFT foi proposto a troca da sinvastatina 20 mg pela atorvastatina 10 mg e/ou atorvastatina 20 mg.

A Sociedade Europeia de Cardiologia, através da sua *guideline* “Recomendações para o Tratamento De Dislipidemias: Modificação dos Lípidos para Redução do Risco”, de 2019, recomenda “que uma estatina de alta intensidade seja prescrita até à dose máxima tolerada para alcançar os objetivos preconizados para o nível de risco específico” (classe I nível A)³⁰.

De acordo com o NICE, a atorvastatina é mais potente do que as outras estatinas e apresenta, no geral, um menor risco de interações com outros medicamentos. Além disso, a atorvastatina não necessita de ser tomada à noite, o que pode aumentar a adesão à terapêutica.

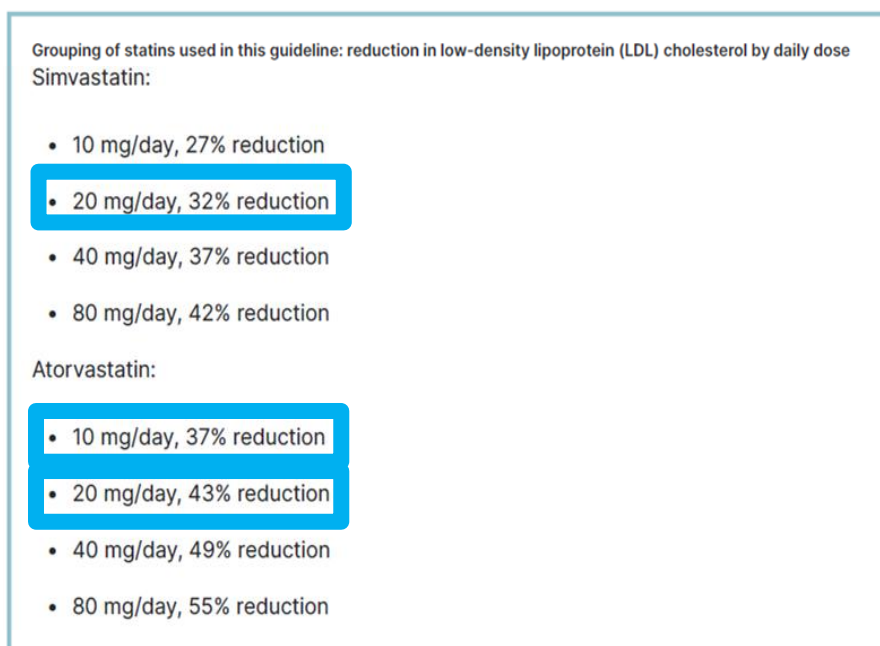


Figura 16 - Percentagem de redução do C-LDL com várias doses de diferentes estatinas. (Adaptado de: National Institute for Health and Care Excellence (NICE))²⁰.

Em vários documentos desta sociedade, é recomendado o uso de atorvastatina 20 mg para prevenção primária de doença cardiovascular, incluindo doentes com DMTI ou 2³¹. Ademais, referem também que uma meta-análise de estudos com estatinas concluiu que as estatinas de alta eficácia e baixo custo de aquisição (por exemplo, atorvastatina 20 mg ou superior) foram mais eficazes do que as estatinas de intensidade moderada (sinvastatina 20 mg ou atorvastatina 10 mg) na redução dos eventos cardiovasculares³¹.

De acordo com a informação disponibilizada pelo site *Micromedex*, não há interações relevantes entre as duas estatinas e os 10 fármacos mais prescritos no Hospital.

Deste modo, a CFT aprovou em unanimidade a troca de fármaco no grupo terapêutico das estatinas, optando por introduzir no formulário terapêutico do Hospital CUF Viseu apenas a atorvastatina 20 mg, estatina de alta potência.

Em conclusão, pode referir-se que a introdução dos 2 novos fármacos no formulário dos medicamentos do hospital e a troca de fármaco no grupo terapêutico estatinas foi aceite por todos os membros da CFT.

Anexo III – Apresentação dos casos clínicos resolvidos:

Caso Clínico I:

CASO CLÍNICO

Apresentação

- Mulher, 21 anos.
- - estatura: 1,59m
- peso: 50Kg
- IMC: 19,76 Kg/m²
- # Abscesso do psoas Dez/2022
Internamento recente – 6 a 22 dez de 2022 por abscesso do psoas com necessidade de antibioterapia ev com piperacilina+ tazobactam, que depois foi alterada segundo TSA de HC (MSSA), iniciou flucloxacilina (Fez ABTx ev enquanto internada (16dias)- 2g de 6/6h e depois mais 1 semana de Flucloxacilina 500mg q8h - portanto, menos de 4 semanas.). Fez drenagem guiada por TAC a 19/12/2022, tendo sido enviado liquido para microbiologia que se revelou negativo
Esteve bem desde a alta dia 22 de dezembro ate dia 5 de janeiro (já sem ABTx há quase 1 semana), altura em que esteve no SU do CHTV por dor intensa na coxa, com irradiação pela perna e 1 pico febril. Repetiu TAC que não mostrou coleções e análises sem alterações. Teve alta com analgesia.
- Dia 21/01

HDA:
Hoje vem por manter na região nádega direita, com irradiação pelo MID, tipo "ardor", associado a edema do joelho direito, com limitação funcional.
Nega febre, náuseas, vômitos, dispneia, alterações GU ou GI.
Fez análises hoje no CHTV e colheu HC no dia 17/01.

EO
Apirética
Dor a palpação da nádega direita, com dor a palpação do joelho direito, associado a edema do joelho direito, sem rubor ou calor, associada a limitação funcional

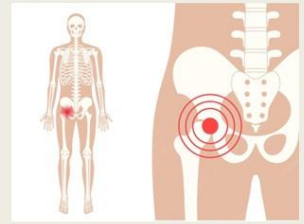
Abcesso de PSOAS

- Microrganismo: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina

- Tratamento:
Antibioterapia
Drenagem



Foi realizado pela doente



https://www.sanarmed.com/abcesso-de-iliopectineo-o-que-e-causas-e-tratamento-origem?_2022, 31/01/2023

Flucloxacilina - 2000 mg pó para solução injetável ou para perfusão

- Flucloxacilina é uma penicilina semissintética (antibiótico beta-lactâmico; isoxazolilpenicilinas) de estreito espectro de atividade principalmente contra organismos Gram-positivo, incluindo estirpes produtoras de beta-lactamases

- 4.1 Indicações terapêuticas

A flucloxacilina está indicada no tratamento das seguintes infeções, quando causadas por organismos sensíveis, particularmente *Staphylococcus aureus* (ver secções 4.2 e 5.1):

Infeções dos ossos e das articulações: - Artrite, osteomielite

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade Uma dose diária total de 1 g - 6 g administrada em 3 - 6 doses fracionadas, por via injetável i.v. ou i.m.

A injeção por bólus intramuscular não deve exceder os 2 g. A dose máxima de 12 g por dia não deve ser excedida.

- Efeitos secundários

Doenças do sangue e do sistema linfático Muito raros: Neutropenia (incluindo agranulocitose) e trombocitopenia. Estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado. Eosinofilia. Anemia hemolítica.

Flucloxacilina – 500mg cápsulas

■ 4.1 Indicações terapêuticas

A flucloxacilina está indicada no tratamento de infeções nos seguintes locais, quando causadas por organismos sensíveis, particularmente *Streptococcus* e *Staphylococcus* (ver secção 5.1):

Ossos, por ex.: artrite, osteíte, osteomielite

A dose recomendada é de 500 mg de 8/8 horas. No entanto, em caso de necessidade, podem administrar-se até 3 g/dia, fracionados em três ou quatro tomas.

■ Efeitos secundários

Doenças do sangue e do sistema linfático Muito raros: Neutropenia (incluindo agranulocitose) e trombocitopenia. Estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado. Eosinofilia. Anemia hemolítica.

Suspeita

- Artrite séptica com abscessos musculo iliopsoas, por contiguidade (agente etiológico já identificado (MSSA))

- 24/01

D1 de flucloxacilina 2 g de 4/4h (cumpriu previamente 3 semanas de antibioterapia flucloxacilina 2g de 6/6h durante 2 semanas e depois consolidação com 500mg q8h, com apoio de Infeciologia)

- 28/01

D5 de flucloxacilina

Artrite séptica

- Norma DGS: Duração de Terapêutica Antibiótica, 2015

Tipo de infeção	Duração recomendada	Graus de Recomendação e Níveis de Evidência
Artrite séptica	2-4 semanas	II A ²²

- <https://www.uptodate.com/contents/septic-arthritis-in-adults>

Durante o internamento

- 26/01

Referiu odinofagia (dor ao deglutir). Realizou nolotil (metamizol), sem efeito

Administrado paracetamol em SOS, às 16h por pico febril de 38,2° que sortiu efeito.

Orofaringe com ligeira hiperemia (vermelhidão), sem exsudado (infeção vírica??).

- 27/01

Mantem odinofagia + corrimento nasal com Temperatura de 37.8°C pelas 02h00 - fez paracetamol

Orofaringe com ligeira hiperemia, sem exsudado.

Pesquisa de SARS-CoV-2 (26/1) negativa

Durante o internamento

- 26,27/01

Análises sugerem anemia

Hb= 8,7 e 9,4 mg/dL → anemia normocítica? (23/01 anemia NN)

Eritrócitos = 3,11 e 3,37

VGM???

- 22/01

Hb= de 10,5 mg/dL

VGM 85.2

Anemia hemolítica induzida por fármacos por fixação do fármaco a recetores da membrana

↳ efeito secundário do antibiótico

Alta clínica

- 28/01

Doente solicitou transferência para o CHTV

Deverá manter antibioterapia



CASOS CLÍNICOS ONCOLOGIA

fevereiro, 2022

MULHER, 46 ANOS CANCRO DA MAMÃ

Diagnóstico: Carcinoma Invasor G2, com invasão linfo vascular, associado a carcinoma intraductal de alto grau

R progesterona a 100%, R estrogénios neg, HER+++ , KI 67 – 10%

ECOG 0

FEVE= 52% (07/02/2023)

Tratamento:

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjvant-neoadjuvant/4102-breast-adjvant-neoadjuvant-ac-doxorubicin-a#evidence-neoadjuvant>

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjvant-neoadjuvant/3643-breast-neoadjuvant-paclitaxel-weekly-pertuzu#evidence>

MULHER, 46 ANOS CANCRO DA MAMÃ

Medicação habitual:

- Fluoxetina
- Triticum (Trazodona)
- Alprazolam

Interações: (Micromedex)

DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE LIPOSOME – FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	S Major	Fair	Concurrent use of DOXORUBICIN and CYP2D6 INHIBITORS may result in increased DOXORUBICIN exposure.
GOBERELIN ACETATE – TRAZODONE HYDROCHLORIDE	S Major	Fair	Concurrent use of GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONISTS and QT INTERVAL-PROLONGING DRUGS (MAJOR) may result in increased risk of QT-interval prolongation.
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE – GOBERELIN ACETATE	S Major	Fair	Concurrent use of GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONISTS and QT INTERVAL-PROLONGING DRUGS (MAJOR) may result in increased risk of QT-interval prolongation.

DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA

Overview		Detail	
Cycle 1 to 4			
Drug	Dose	Route	Day
DOXOrubicin	60 mg/m ²	IV	1
CYCLOPHOSPHamide	600 mg/m ²	IV infusion	1
Pegfilgrastim	6 mg	Subcut	2
Frequency:	14 days		
Cycles:	4		

Indications: Adjuvant or neoadjuvant treatment for operable breast cancer. Highly myelosuppressive regimen - consider only for patients with a good ECOG performance status.

A doente cumpriu este esquema começando o ciclo 1 no dia 07/12/2022 e terminou o ciclo 4 no dia 18/01/2023.

DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA

Doxorrubicina – antraciclina/inibidores das topoisomerasas II

A doxorubicina é indicada para o tratamento das seguintes neoplasias: Neoplasia da mama.

A doxorubicina é utilizada frequentemente em esquemas quimioterapêuticos de associação com outros medicamentos citotóxicos.

Quando o cloridrato de doxorubicina é administrado em associação com outros antineoplásicos com sobreposição de toxicidades, como a ciclofosfamida intravenosa em alta dose ou outras antraciclina relacionadas como a daunorrubicina, idarrubicina e/ou epirrubicina, a posologia da doxorubicina deve ser diminuída para 30 mg/m² a 60 mg/m² em intervalos de 3 a 4 semanas. A doente fez 60 mg/m² de 14 em 14 dias

Doses cumulativas recomendadas: <450 mg/m²



Neutropenia febril; reação à perfusão; cardiotoxicidade

DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA

Doxorrubicina – antraciclina/inibidores das topoisomerasas II

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. Assume-se que o cloridrato de doxorubicina exerce o seu efeito antineoplásico através de mecanismos de ação citotóxicos, especificamente por **intercalação no ADN, inibição da enzima topoisomerase II e formação de espécies reativas de oxigênio (ERO)**. Todos estes mecanismos têm um **efeito nocivo na síntese do ADN**. A intercalação da molécula de doxorubicina induz uma inibição das polimerases do ARN e do ADN através de perturbações do reconhecimento e da especificidade de sequência de bases. A inibição da topoisomerase II produz quebras de cadeias simples e duplas da hélice do ADN. A cisão do ADN também resulta da reação química com espécies altamente reativas de oxigênio como o radical hidroxilo OH⁻.

DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida – agente alquilante

A Ciclofosfamida é usada dentro de uma combinação de regime de quimioterapia ou como monoterapia em tumores sólidos malignos com e sem metástases: Cancro da mama, pulmão (em particular de células pequenas), carcinoma do ovário, neuroblastoma, seminoma e sarcoma de Ewing.

 Altamente emetizante quando em combinação com antraciclina

DOXORRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida – agente alquilante

Mecanismo de ação:

A ciclofosfamida demonstrou ter um efeito citostático em muitos tipos de tumores. Os metabolitos ativos da ciclofosfamida são **agentes alquilantes que transferem grupos alquilo para o ADN** durante o processo de divisão celular, assim **impedindo a síntese normal do ADN**.

PEGFILGRASTIM

Pegfilgrastim – imunoestimulantes, fator de estimulação de colónias

Redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril em doentes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para doença maligna (com exceção da leucemia mieloide crónica e de síndrome mielodisplásica).

*Produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de *Escherichia coli*, seguido de conjugação com polietilenoglicol (PEG).

Recomenda-se uma dose de 6 mg (uma única seringa pré-cheia ou um dispositivo injetor pré-cheio) por cada ciclo de quimioterapia dada pelo menos 24 horas após a quimioterapia citotóxica.

PEGFILGRASTIM

Pegfilgrastim – imunoestimulantes, fator de estimulação de colónias.

Mecanismo de ação:

O **fator de estimulação das colónias de granulócitos humano (G-CSF)** é uma glicoproteína que regula a produção e a libertação de neutrófilos da medula óssea. O pegfilgrastim é um conjugado covalente do G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) com uma molécula única de PEG de 20 kd. Pegfilgrastim permite prolongar a ação de filgrastim devido à diminuição da depuração renal. Pegfilgrastim e filgrastim demonstraram ter mecanismos de ação idênticos causando, num espaço de 24 horas, um **aumento marcado do número de neutrófilos no sangue periférico, com aumentos mínimos dos monócitos e/ou linfócitos**. Tal como com filgrastim, os neutrófilos produzidos em resposta ao pegfilgrastim apresentam função normal ou aumentada, como demonstrado em ensaios sobre as funções fagocítica e quimiotática

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Doxorrubicina	Ciclofosfamida	Pegfilgastrim
leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarreia, náuseas e vômitos, alopecia	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, alopecia, náuseas e vômitos Obstipação (muito raro)	Cefaleia, náuseas, dor óssea

Refere após 3º ciclo:

Obstipação intensa e dilatação abdominal

Medicada com pantoprazol e lactulose mas sem efeito

Fez clister e limpeza

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Breast neoadjuvant PACLitaxel weekly, pERTUZumab and trastuzumab three weekly

Cycle 1

Drug	Dose	Route	Day
pERTUZumab	840 mg (loading dose only)	IV infusion	1
Trastuzumab	8 mg/kg (loading dose only)	IV infusion *	1
PACLitaxel	80 mg/m ²	IV infusion	1, 8, 15

Cycle 2 to 4

Drug	Dose	Route	Day
pERTUZumab	420 mg (subsequent doses)	IV infusion	1
Trastuzumab	6 mg/kg (subsequent doses)	IV infusion *	1
PACLitaxel	80 mg/m ²	IV infusion	1, 8, 15

*Trastuzumab is available as a subcutaneous formulation administered at a dose of 600 mg every three weeks. Subcutaneous trastuzumab has a similar safety profile to intravenous trastuzumab and is non-inferior in terms of pharmacokinetic profile and efficacy and therefore is a valid alternative route of administration compared to standard intravenous trastuzumab. Link to [Breast trastuzumab subcutaneous protocol](#).

Frequency: 21 days
Cycles: 4 cycles prior to surgery

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Indications:

- *neoadjuvant treatment of operable HER-2 positive breast cancer
 - HER-2 positive as demonstrated by in situ hybridisation (ISH)

Cautions:

- *ECOG performance status 2 or greater

Exclusions:

- *left ventricular ejection fraction (LVEF) of 45% or less

The product information for paclitaxel recommends a higher dose of dexamethasone to be used

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Paclitaxel – agente do fuso mitótico – inibição do fuso mitótico

Carcinoma da mama: na quimioterapia adjuvante, Paclitaxel é indicado para o tratamento de doentes com carcinoma da mama com nódulos positivos após terapêutica com antraciclina e ciclofosfamida (AC). O tratamento adjuvante com Paclitaxel deve ser considerado como uma alternativa à terapêutica prolongada com AC. O paclitaxel é indicado para o tratamento inicial do cancro da mama localmente avançado ou metastático em associação com uma antraciclina em doentes nos quais é adequada a terapêutica com uma antraciclina, ou em associação com o trastuzumab em doentes que expressam o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) com um nível 3+ determinado por imunohistoquímica e nos quais não é adequada uma antraciclina.

Todos os doentes têm de ser pré-medicados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas dos recetores H2 antes da administração de Paclitaxel.

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Paclitaxel – agente do fuso mitótico – inibição do fuso mitótico

O paclitaxel não deve ser readministrado até a contagem de neutrófilos ser $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para os doentes com sarcoma de Kaposi) e a contagem de plaquetas ser $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para os doentes com sarcoma de Kaposi). Em doentes com uma neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante uma semana ou mais) ou com neuropatia periférica grave deve efetuar-se uma redução da dose de 20% nos ciclos subsequentes (de 25% nos doentes com sarcoma de Kaposi).

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Paclitaxel – agente do fuso mitótico – inibição do fuso mitótico

Mecanismo de ação:

O paclitaxel é um agente antimicrotubular que promove a formação de microtúbulos a partir de dímeros da tubulina, e estabiliza os microtúbulos através da prevenção da despolimerização. Esta estabilização tem como efeito **inibir a normal reorganização dinâmica da rede microtubular, que é essencial para as funções celulares vitais mitóticas e da interfase**. Por outro lado, o paclitaxel induz rearranjos ou agrupamentos anómalos dos microtúbulos durante todo o ciclo celular e a criação de múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose.

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Paclitaxel – agente do fuso mitótico – inibição do fuso mitótico

Principais efeitos secundários:

infecções das vias urinárias e das vias respiratórias superiores, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia, neurotoxicidade (principalmente: neuropatia periférica), hipotensão, diarreia, vômitos, náuseas, alopecia, artralrias, mialgias, elevação grave da AST (SGOT) e elevação grave da fosfatase alcalina (exames complementares de diagnostico)

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Pertuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Pertuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e quimioterapia para o: • tratamento neoadjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva.

Os doentes tratados com Perjeta devem ter um tumor com classificação HER2 positivo, definido como um resultado 3+ por imunohistoquímica (IHQ) e/ou uma razão $\geq 2,0$ por hibridação in situ (HIS), avaliados por um teste validado.

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Pertuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

A dose de carga inicial recomendada de pertuzumab é de 840 mg, administrada como uma perfusão intravenosa de 60 minutos, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas durante um período de 30 a 60 minutos. Recomenda-se um período de observação de 30-60 minutos após a finalização de cada perfusão. O período de observação deve ser completado antes de cada perfusão subsequente de trastuzumab ou quimioterapia.

Em doentes a receber um taxano, pertuzumab e trastuzumab devem ser administrados antes do taxano.

Na fase de pré-tratamento os doentes devem ter uma FEVE $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ após completarem a componente antraciclina da quimioterapia, se esta for administrada).

 Neutropenia febril; reação à perfusão; cardiotoxicidade

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Pertuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Mecanismo de ação:

Pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como **alvo específico o domínio de dimerização extracelular (sub-domínio II) da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)** e, desse modo, bloqueia a heterodimerização dependente de ligando do HER2 com os outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, pertuzumab inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e o fosfoinosítideo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao **impedimento do crescimento celular e à apoptose**, respetivamente. Adicionalmente, pertuzumab medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Enquanto que pertuzumab isoladamente inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a associação de pertuzumab com trastuzumab aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoinxertos com sobre-expressão HER2.

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Pertuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Principais efeitos secundários:

neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, insónia, obstipação, diarreia, vómitos, alopecia

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Trastuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês) e purificado através de vários passos de cromatografia, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

É indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadió precoce (CMp) HER2 positivo:

- após cirurgia, quimioterapia (neo-adjuvante ou adjuvante) e radioterapia (se aplicável).
- após quimioterapia adjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida, em associação com paclitaxel ou docetaxel

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Trastuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Mecanismo de ação:

O trastuzumab **liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio IV**, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, o trastuzumab demonstrou **inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2**, em ensaios in vitro e em animais. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). In vitro, a ADCC mediada pelo trastuzumab demonstrou exercer o seu efeito preferencialmente nas células cancerosas com sobre-expressão do HER2, em comparação com células cancerosas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

PACLITAXEL + PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Trastuzumab – agente anti-proliferativo/anticorpo monoclonal

Principais efeitos secundários:

neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, anorexia, insónia, tremor, tonturas, cefaleia, dispneia, tosse, diarreia náuseas, vômitos, alopecia, mialgia

HOMEM, 67 ANOS CANCRO DA PRÓSTATA

Diagnóstico: Adenocarcinoma da próstata bilateral, cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) estadio IV (baixo volume) – T2cN1M1b - com oligometastase a nível do íliaco esquerdo, Gleason 7 (3+4) à direita e, Gleason 7 (4+3) à esquerda, PSA inicial (29/06/2022) 42,5 ng/ml

FEVE= 58% (29/06/2022)

Tratamento:

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/3580-prostate-metastatic-castration-sensitive-abir>

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/555-prostate-metastatic-leuprorelin-eligard>

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/1630-prostate-metastatic-enzalutamide>

HOMEM, 67 ANOS CANCRO DA PRÓSTATA

Medicação habitual:

- Zofenil (Zofenopril) 30 mg po id
- Lercanidipina po id

Interações:

Não há interações no site Micromedex.

ENZALUTAMIDA + LEUPRORRELINA

Enzalutamida:

É indicado:

- no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica.

A dose recomendada é de 160 mg de enzalutamida (quatro cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral.

A castração médica com um análogo da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento de doentes que não foram submetidos a castração cirúrgica.

ENZALUTAMIDA + LEUPRORRELINA

Enzalutamida:

Segundo o "Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar" o medicamento apenas teve indicação terapêutica financiada para o tratamento em homens adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após o insucesso da terapêutica de privação androgénica, com um estado de performance ECOG 0 ou 1, e para os quais a quimioterapia ainda não é clinicamente indicada.



O doente não foi aprovado para este tratamento.

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Abiraterona:

É indicado em associação com prednisona ou prednisolona:

- * no tratamento do cancro da próstata metastático, de alto risco, hormonossensível (CPmHS) recentemente diagnosticado em homens adultos, em combinação com terapêutica de privação androgénica (ADT).

A dose recomendada é de 1 000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) como dose única diária que não pode ser tomada com alimentos. A toma dos comprimidos com alimentos aumenta a exposição sistémica à abiraterona.

Posologia de prednisona ou prednisolona: Para o CPmRC, a abiraterona é utilizada com 10 mg de prednisona ou prednisolona por dia.

A castração médica com o análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento dos doentes não castrados cirurgicamente.

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Abiraterona:

Segundo o “Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar” o medicamento apenas teve indicação terapêutica financiada para o tratamento em associação com prednisona ou prednisolona do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel.



Apesar de não estar financiado para a indicação do doente, este teve aprovação para realizar o tratamento com a abiraterona.

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Drug	Dose	Route
Abiraterone	1,000 mg ONCE a day *	PO
Prednisolone **	5 mg ONCE a day	PO

* 4 x 250 mg or 2 x 500 mg tablets

** Given continuously during all cycles of treatment. This is often tapered off slowly over a period of 1 month after completion of abiraterone at the discretion of the medical officer.

Continuous until disease progression or unacceptable toxicity

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Abiraterona:

Mecanismo de ação:

O acetato de abiraterona é convertido *in vivo* em **abiraterona**, um **inibidor da biossíntese de androgénios**. A abiraterona, especificamente, **inibe seletivamente a enzima 17 α hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17)**. Esta enzima é **expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático**. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17 α -hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais. O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da LHRH ou orquiectomia diminuem a produção androgénica nos testículos, mas não afetam a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com abiraterona reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Abiraterona:

Principais efeitos secundários:

Infeções do trato urinário, hipocaliemia, taquicardia, hipertensão, aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase, edema periférico

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Leuprorrelina:

Está indicado para o tratamento do cancro da próstata avançado hormonodependente e para o tratamento do cancro da próstata de alto risco localizado e cancro da próstata hormonodependente localmente avançado em combinação com radioterapia.

É administrado semestralmente como uma única injeção subcutânea. A solução injetada forma um depósito sólido de libertação do medicamento e fornece uma libertação contínua de acetato de leuprorrelina por um período de seis meses.

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Leuprorrelina:

Mecanismo de ação:

O acetato de leuprorrelina é um **agonista sintético, não peptídico da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH)** que existe naturalmente e que, quando administrado continuamente, **inibe a secreção da gonadotropina da pituitária e suprime a esteroidogénese testicular masculina**. Este efeito é reversível após a interrupção da terapia com o medicamento. No entanto, o agonista possui uma potência maior que a hormona natural e o tempo de recuperação dos níveis de testosterona pode variar de doente para doente.

ABIRATERONA + LEUPRORRELINA

Leuprorrelina:

Principais efeitos secundários:

Equimoses, eritema

Anexo IV – Representação Esquemática do Circuito de Distribuição de Medicamentos em dose unitária

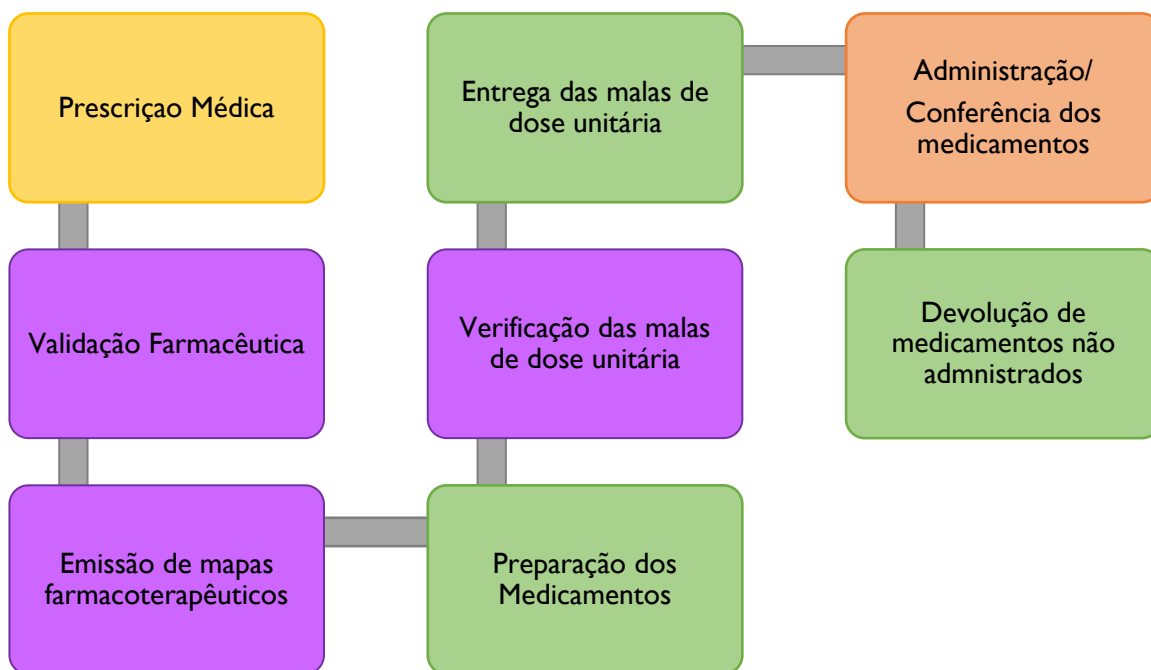


Figura 17 - Representação Esquemática do Circuito de Distribuição de Medicamentos em dose unitária. O quadrado ilustrado a amarelo representa a intervenção dos médicos, a roxo a intervenção dos farmacêuticos, a verde a intervenção dos auxiliares de ação médica e a laranja a intervenção dos enfermeiros. (Adaptado de: Manual da CUF) ¹¹.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA AVENIDA

Sob a orientação da Dra. Maria João Euzébio

Lista de Abreviaturas

AFP: Associação de Farmácias de Portugal

FA: Farmácia Avenida

FC: Farmácia comunitária

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM: Preparação individualizada da medicação

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunites and Threats*

I. Introdução

A primeira preocupação do farmacêutico é o doente e o seu bem-estar ¹. A Farmácia comunitária (FC), devido à proximidade que tem com a população é a face mais visível da profissão ², funcionando muitas vezes como único contacto entre profissionais de saúde e utentes, servindo a comunidade sempre com a maior disponibilidade e qualidade em todos os serviços que presta ^{1; 3}. Assim, a FC tem como principal função dispensar os medicamentos e outros produtos de saúde aos utentes, prestando-lhes informação e aconselhamento e garantido que estes usufruem do benefício terapêutico máximo do tratamento com os seus medicamentos, via uma utilização segura e eficaz dos mesmos ^{1; 3}. Além disso, os farmacêuticos devem promover uma educação para a saúde, fornecendo o conhecimento necessário para os cidadãos tomarem decisões sobre a sua saúde e prevenção de doenças, fomentando a sua participação ativa ³. Em suma, o farmacêutico é o profissional de saúde responsável por ajudar os utentes a fazer o melhor uso dos medicamentos ¹.

A última parte da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) foi realizada na Farmácia Avenida (FA), em Mangualde. Este estágio teve início a 13 de março de 2023 e terminou a 6 de julho de 2023, completando o total de 648 horas, as horas mínimas exigidas.

A FA foi fundada em 2009, situa-se na Rua Alberto Vasconcelos, n.º 1-A, em Mangualde e faz parte da empresa NespereiraFar, constituída por 1 farmácia e por 3 locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica. Esta farmácia pertence à Associação de Farmácias de Portugal (AFP) e adota, como sistema informático, o programa *SoftReis*.

A FA tem uma equipa constituída por 3 farmacêuticas, por 5 técnicos de farmácia e por 5 técnicos auxiliares de farmácia e funciona de segunda a domingo, entre as 8:30 e as 20 horas, durante a semana, e entre as 9 e as 19 horas, ao fim de semana. A Direção Técnica está a cargo da Dra. Maria João Euzébio, orientadora deste estágio curricular.

A descrição e avaliação deste estágio será feita através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunitites and Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Planificação e acompanhamento durante o Estágio

A estruturação do meu estágio por parte da equipa da FA permitiu-me desempenhar todas as tarefas comuns numa FC, desde as atividades administrativas de *backoffice* até ao atendimento ao balcão, incluindo a gestão de *stock* e a prestação de serviços. Além disso, tive a oportunidade de desenvolver conhecimentos nas áreas de compras, pagamentos e contabilidade, o que considero uma vantagem significativa, uma vez que reconheço a importância de reunir competências abrangentes.

Adicionalmente, a equipa da FA, onde fui acolhida de forma calorosa e me integrei facilmente, mostrou total disponibilidade para esclarecer todas as questões. Trata-se de uma equipa dinâmica, proativa, organizada e profissional e que foi crucial na realização deste estágio.

2.1.2. Serviços Prestados pela Farmácia Avenida

A função das FC evoluiu muito nos últimos anos e, hoje, não são apenas um local que dispensa medicamentos, prestando outros cuidados de saúde e serviços à sociedade ⁴. A FA tem disponíveis diversos serviços para toda a comunidade: entregas ao domicílio; medição de parâmetros físicos e bioquímicos como peso, tensão arterial, níveis de glicémia e colesterol total, entre outros; preparação individualizada da medicação (PIM); serviço de nutrição e administração de injetáveis.

Gostaria de evidenciar a PIM, serviço que organiza a medicação do utente, de acordo com a posologia prescrita, em caixas dispensadoras e que tem como principal objetivo aumentar a adesão à terapêutica, nomeadamente, quando esta falta de adesão é não intencional, auxiliando o utente na correta administração dos medicamentos ³. Este serviço é relevante para os idosos, que muitas vezes já apresentam dificuldade e confusão na gestão da sua medicação. Assim, a FA dispõe de um sistema semiautomático da marca *Farmadosis*[®].

Considero como grande vantagem o facto de ter acompanhado de perto todos estes serviços, inclusive realizando, autonomamente, algumas das tarefas mencionadas. Este aspeto é relevante, tanto para aqueles que utilizam estes serviços, quanto para a minha própria aprendizagem e evolução profissional e pessoal.

2.1.3. Heterogeneidade de doentes

A população do concelho de Mangualde é maioritariamente constituída por adultos em idade ativa, embora 30% da população tenha mais de 65 anos ⁵. Ademais, a proximidade do centro de saúde da localidade à FA faz com que os utentes que a procurem passem por todas as faixas etárias, indo desde a infância à velhice.

Evidencio este aspeto como um dos pontos mais fortes do meu estágio, pois assim foi-me dada oportunidade para ter contacto com uma variedade de patologias e observar, diretamente, os diferentes estadios de algumas doenças.

2.1.4. Diversidade de Produtos

A heterogeneidade de doentes, referida anteriormente, obriga a que o *stock* da FA seja constituído por diversos produtos, com fim a dar resposta às necessidades dos utentes. A FA dispõe de zonas de produtos cosméticos e de higiene corporal, produtos de puericultura, produtos veterinários, produtos de nutrição, suplementos alimentares, produtos de ortopedia, produtos de ostomias e dispositivos médicos.

Assim, durante o estágio, foi possível aprender sobre serviços que não foram abordados, com o pormenor desejado, durante o MICEF, ganhando assim mais competências nestas áreas.

2.1.5. Aconselhamento em diferentes situações clínicas

Os farmacêuticos comunitários desempenham um papel crucial como profissionais de saúde, sendo facilmente acessíveis aos utentes para responder a dúvidas sobre medicação e problemas de saúde ¹. Devido à diversidade de produtos e serviços e da heterogeneidade de doentes, referidas anteriormente, ao longo dos vários meses de estágio tive a oportunidade de testemunhar uma ampla variedade de situações e atendimentos devido à diversidade de produtos, serviços e casos/doenças. É importante destacar que, devido ao encerramento do Serviço de Urgências em Mangualde, muitas vezes, localmente, o farmacêutico é o primeiro e único profissional de saúde procurado pela comunidade. A FA proporciona um ambiente tranquilo, com as condições ideais para atendimentos discretos e privados, permitindo uma comunicação clara e fornecendo todos os conselhos necessários aos utentes para que possam obter o máximo benefício do seu tratamento e promover o uso racional e responsável dos medicamentos ^{1; 3}. Essa abordagem contribui para um serviço de qualidade.

Em conjunto, a heterogeneidade dos utentes, a diversidade de produtos oferecidos pela FA e as várias situações clínicas presenciadas foram fundamentais para um estágio completo em Ciências Farmacêuticas, permitindo-me consolidar o meu conhecimento em diferentes áreas.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Preparação de medicamentos manipulados

A manipulação de medicamentos consiste na preparação de medicamentos, na FC, com o intuito de adaptar as necessidades de determinada terapêutica ao utente em questão, quando não exista alternativa no mercado ³. À semelhança do que acontece na Farmácia Hospitalar, na FC a preparação de medicamentos manipulados é escassa e durante o período de estágio não realizei nenhum medicamento manipulado, apesar da FA ter um laboratório e todo o equipamento necessário e de acordo com a legislação em vigor.

Neste sentido, esta limitação é considerada um ponto fraco do meu estágio curricular na FA, pois gostaria de ter adquirido experiência prática na área da manipulação farmacêutica.

2.2.2. Inexperiência inicial no atendimento

Apesar de a nível teórico ter adquirido uma excelente formação durante o MICF, uma das maiores dificuldades que senti nos períodos iniciais do meu estágio foi no atendimento. Inicialmente, experienciei alguma resistência dos utentes em serem atendidos por um estagiário. Embora houvesse preocupações sobre a qualidade do serviço, consegui ultrapassar esta barreira ao ganhar confiança e autonomia ao longo do tempo, demonstrando competência e conhecimento para um atendimento de qualidade. No final do estágio, fui capaz de superar essas resistências, desmistificando qualquer preconceito e mostrando que um estagiário pode oferecer um serviço eficiente e profissional.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações realizadas pela AFP e pelos delegados

Estando a área da saúde e a ciência sempre em constante descoberta e evolução, os farmacêuticos devem encarar a sua formação como contínua, melhorando e atualizando os seus conhecimentos clínicos, competências e desempenhos a fim de proporcionar os melhores cuidados farmacêuticos ³. Durante a minha passagem na FA foi-me permitido assistir a várias divulgações e explicações, por parte dos delegados de informação médica sobre os seus produtos, dos quais destaco: medicamento *Dioflav*[®], novos protetores solares da marca *Bioderma* e da marca *Caudalie*[®], comprimidos *Brufenon*, alguns produtos da marca *Nurofen*[®] e também o gel anti-inflamatório da marca *Dimobil*[®]. A AFP, associação à qual pertence a FA, desenvolveu 3 formações remotas durante os meses de abril, maio e junho. Estas formações, com os títulos, “Risco cardiovascular e a intervenção do farmacêutico”, “Reconciliação da

Medicação” e “Atualização Farmacoterapêutica na Diabetes *Mellitus*”, tiveram cada uma a duração de 3 horas, sendo que todas foram concluídas com aproveitamento.

Estas formações foram uma oportunidade valiosa para aprofundar o meu conhecimento e estabelecer maior contacto com os produtos e temas abordados durante as mesmas.

2.3.2. Indicação Farmacêutica

Resumidamente, a indicação farmacêutica é o ato profissional em que o farmacêutico seleciona um medicamento não sujeito a receita médica ou medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia para tratar um problema de saúde não grave e de curta duração³. Durante todo o estágio, foi-me possível assistir a diversos atendimentos por parte das farmacêuticas prestando indicações ao doente do que tomar, mediante o problema relatado. Apesar de muitas vezes se dispensar o que realmente os utentes precisam, é ainda mais importante saber quando não efetuar a dispensa, ou por não haver indicação para o fármaco pretendido ou por necessitarem de referência para outros profissionais de saúde.

Na parte final do estágio foi-me dada autonomia para realizar este ato profissional, sempre com supervisão de uma das farmacêuticas e à qual recorria sempre que tinha alguma dúvida ou queria partilhar ideias. Assim, destaco como ponto forte, uma vez que é essencial ter confiança e segurança ao lidar com determinadas situações, o que só é alcançado por meio de formação e prática. Estas foram conseguidas, com a equipa da FA a desempenhar um papel fundamental, ao proporcionar-me esta confiança e autonomia, permitindo-me desenvolver as competências necessárias para exercer a profissão de forma mais segura.

2.4. Ameaças

2.4.1. Denominação comum internacional versus nome comercial

Durante a minha permanência na FC, a única ameaça que gostaria de destacar foca a diferença entre a denominação comum internacional e o nome comercial. Muitos dos utentes que visitam a FA apenas conhecem o nome comercial dos medicamentos e, apesar de teoricamente não ser relevante para o farmacêutico saber o nome comercial do medicamento, dificulta alguns atendimentos, principalmente no início do estágio. Com o avançar do tempo tornou-se mais simples fazer a associação entre as 2 designações dos medicamentos.

3. Casos Clínicos

3.1. Contraceção oral de emergência

Mulher, 32 anos dirige-se à farmácia a solicitar a pílula do dia seguinte. Começo por questionar a utente se sente mais à vontade para ser atendida no gabinete de utente a qual prontamente aceita. Antes de realizar a dispensa do medicamento, é obrigação do farmacêutico questionar, nomeadamente: “Há quanto tempo foi a relação sexual não protegida?”, “Em que fase do ciclo menstrual é que se encontra?”, “Que método contraceptivo costuma utilizar” e “Já tomou a pílula do dia seguinte?” e se sim, “Qual a última vez que tomou?”. A utente começa por responder que se deslocou a farmácia, pois o método contraceptivo que normalmente utiliza é o preservativo, mas nesta relação, que foi há cerca de 8 horas, não utilizou qualquer método de contraceção. Refere também que será a primeira vez que a tomará e que está na 1^o semana do seu ciclo menstrual. Com todas estas informações, decido dispensar a pílula do dia seguinte constituída por 1,5 mg de levonorgestrel, *Postinor*[®], pois demonstra eficácia até 72 horas após a relação sexual. Questiono possíveis intolerâncias à substância ativa que são negadas. Questiono medicação crónica que também é negada pela utente. Aquando da dispensa, refiro possíveis efeitos secundários, cuidados a ter caso vomite, e possíveis perturbações menstruais. Alerto também a utente que a toma da pílula seguinte apenas evita a gravidez decorrente de relações sexuais antes da toma e que não evita a gravidez caso já esteja grávida e que também não previne a gravidez em relações que ocorram subsequentemente à toma da mesma. Antes de terminar o atendimento, explico à utente a importância de usar sempre um método contraceptivo, que previne não só uma gravidez indesejada, mas também doenças sexualmente transmissíveis, e aconselho uma consulta de planeamento familiar.

3.2. Candidíase Vaginal

Uma utente do sexo feminino, com 27 anos, dirige-se à farmácia a solicitar ajuda, pois “sente muita comichão na zona íntima”. Perante esta informação, questiono a utente sobre a duração deste sintoma e questiono outros sintomas, nomeadamente, a presença e cor do corrimento vaginal, bem como a existência de odor e/ou ardor a urinar e vermelhidão na zona íntima, já que a queixa da doente me remete para uma possível infeção vaginal provocada por um fungo. A utente refere que os sintomas iniciaram há dois dias, que tem algum corrimento esbranquiçado, mas que não tem odor e também não sente ardor ao urinar embora a zona esteja vermelha. Assim, a junção destes sintomas à principal queixa da utente sugere uma candidíase vaginal. Neste caso, a utente prefere o creme vaginal *Gino-Canesten*[®], 10 mg de clotrimazol por 1 g de creme, ao invés da cápsula mole vaginal, sendo que, aquando da cedência

do medicamento, explico à doente a posologia e o modo de administração do mesmo e principais cuidados a ter, nomeadamente: não fazer o tratamento durante o período menstrual e evitar relações sexuais vaginais no período de tratamento. Ademais, recomendo também o uso diário da loção de limpeza *Lactacyd*[®] Higiene Íntima Suavizante para ajudar a aliviar sintomas de desconforto vaginal. Por fim, alerto a doente para se os sintomas persistirem no fim dos 6 dias de tratamento, procurar ajuda médica.

3.3. Ascaridíase

Mulher, desloca-se à farmácia com o filho de 9 anos e solicita umas gotas oculares de hidratação para o mesmo. Começo por questionar quais os sintomas da criança, ao que a mãe responde que “de vez em quando saem uns fios brancos dos olhos da criança”. Perante esta afirmação, pergunto se a criança se tem queixado de dor e desconforto abdominal, se verificou perda de peso nos últimos tempos e se tem visto nas fezes “algo parecido com um esparguete”. A mãe afirma que o menino por vezes se queixa de alguma dor de barriga, que esta desvaloriza, e que de vez em quando aparece esparguete nas fezes, mas que esta achou normal, uma vez que comem esparguete e massa várias vezes. Perante este cenário, decido ceder *Pantelmin*[®] 20 mg/ml suspensão ao menino e *Pantelmin*[®] 100 mg comprimidos ao pai e a mãe do menino, referindo a posologia dos mesmos. Explico à mãe que o menino está com um parasita, *Ascaris lumbricoides*, vulgarmente conhecido por lombrigas e que, neste sentido, todo o agregado familiar deve fazer o tratamento. Reforço que, se após 7 dias do início do tratamento não houver erradicação do parasita, deve consultar o médico. Refiro também que os fios brancos a sair dos olhos são lombrigas e que, após o tratamento, vão desaparecer.

3.4. Diarreia Aguda

Jovem, 19 anos e sexo masculino, dirige-se à farmácia, da parte da tarde, a solicitar um *Imodium*[®] *rapid*, uma vez que já teve 5 dejeções diarreicas nessa manhã. Perante a queixa do utente, começo por questionar se para além da diarreia apresenta sintomas como febre, vómitos ou sangue nas fezes, se fez alguma viagem recentemente, ou se está a tomar algum antibiótico, o que é negado. Pergunto se faz medicação crónica e se já tomou algum fármaco para esta situação, ao que responde que não. Depois, questiono o utente qual a sua profissão e o que faz durante o dia, para tentar perceber a necessidade ou não de ceder o antidiarreico solicitado. O utente responde que trabalha no turno da noite numa fábrica da cidade e que irá trabalhar dali a poucas horas. Neste sentido, cedo o medicamento solicitado pelo utente, explicando o modo como deve ser tomado e explicando também as consequências de tomar um medicamento deste tipo. Uma vez que estamos perante um quadro de diarreia aguda,

recomendo também reposição da microflora intestinal e de eletrólitos com *Bi-OralSueró*[®], explicando sempre como tomar. No final, reforço o facto de que, se a diarreia persistir por mais de 48 horas, ou se surgir febre, deve procurar ajuda médica e deve também manter medidas de hidratação.

3.5. Tosse e dor de garganta

Casal, na casa dos 50 anos, desloca-se à FA, queixando-se de dor de garganta e tosse. Começo por questionar há quanto tempo estão assim, se apresentam febre e se a tosse tem sangue. O casal afirma que está assim há dois dias, mas que nunca teve febre e a tosse não tem sangue. Questiono também se sofrem de alguma patologia, se fazem medicação crónica e se já tomaram algum medicamento para as queixas que apresentam. O casal diz que é saudável, que não faz nenhuma medicação crónica, que deve estar assim porque apanhou frio de noite, mas ainda não tomou nada. Assim, uma vez que já têm dor de garganta aconselho umas pastilhas com anti-inflamatório, *Streptfen*[®] e para a tosse, que percebo que é uma tosse produtiva com muco, aconselho o *Fluimucil*[®], mucolítico que vai ajudar a expulsar o muco. Antes de terminar o atendimento explico a posologia das pastilhas e do xarope e aconselho a ingestão de água. Reforço também que, se os sintomas agravarem ou se surgir febre, devem consultar o médico.

4. Conclusão

A proximidade das FC aos cidadãos é crucial e determinante para muitas vezes ser o primeiro e único local a que estes recorrem quando têm questões relacionadas com a sua saúde e com os seus medicamentos. O Farmacêutico comunitário é o profissional de saúde chave neste processo, tendo a competência profissional necessária e responsabilidade de manter a confiança que os utentes têm nesta classe profissional. A minha passagem pela FC permitiu-me concluir que o farmacêutico comunitário faz a diferença junto da comunidade, nomeadamente, junto dos idosos. Tem como bonita missão servir a população e estar disponível para os utentes, contribuindo para a sua saúde e bem-estar.

A realização deste estágio foi fundamental para consolidar o conhecimento teórico adquirido ao longo do MICEF. Foi uma experiência enriquecedora que contribuiu, significativamente, para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Durante este período, pude aplicar os conceitos e conhecimentos aprendidos em Indicação Farmacêutica, nas diversas Farmacologias, em Fitoterapia, entre outras unidades curriculares, melhorando a minha capacidade de atuação e, sobretudo, adquirindo uma perspetiva mais abrangente da profissão.

Termino expressando a minha gratidão a toda a equipa da FA.

5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Normas Conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia. (2010).
2. **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária. (2015).
4. **A importância das farmácias comunitárias para a população - LisbonPH** - [Consult. 9 jul. 2023]. Disponível em: <https://lisbonph.pt/blog/a-importancia-dos-cuidados-com-a-terapeutica-medicamentosa-no-idoso-2/>
5. **Quadro-Resumo Município de Mangualde: Censos | Pordata** - [Consult. 7 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/censos/quadro-resumo-municipios-e-regioes/mangualde-506>

PARTE III

MONOGRAFIA

“Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares”

Sob a orientação da Professora Doutora Lígia Couto

Lista de Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ATM: Aminoácidos do tipo micospolina

ERO: Espécies reativas de oxigênio

FPS: Fator de proteção solar

IV: Infravermelho

OMS: Organização Mundial de Saúde

PABA: Para-aminobenzóico

UV: Ultravioleta(s)

UVA: Ultravioleta A

UVB: Ultravioleta B

UVC: Ultravioleta C

λ : Comprimento(s) de onda

Resumo

A radiação solar que todos os dias chega ao planeta Terra, nomeadamente, a radiação ultravioleta, é responsável por diversos efeitos nos organismos dos seres vivos e, embora o sol seja fundamental para a vida, tal como a conhecemos, vários desses efeitos podem ter consequências negativas, a curto e a longo prazo. No entanto, estes efeitos nocivos da radiação podem ser minimizados, já que durante a exposição à luz ultravioleta, é possível adotar medidas de proteção que incluem, entre outros cuidados, o uso de proteção solar. Os protetores solares são considerados produtos cosméticos constituídos por filtros solares químicos e físicos. Estes dois tipos de estruturas, apesar de algumas diferenças, têm como principal função a proteção do maior órgão humano, a pele, no entanto, não são inócuas e provocam danos na Natureza. Estas moléculas já foram detetadas no meio ambiente, incluindo em Humanos e outros seres vivos, e são consideradas poluentes dos oceanos. Neste sentido, nos últimos anos, a comunidade científica e a indústria investigam novas alternativas naturais e ecológicas, usando como principal fonte de procura os extratos e os metabolitos vegetais da Natureza. Várias pesquisas e relatos na literatura, demonstraram que estes compostos são promissores, apresentando não só fotoproteção e fator de proteção solar, mas também outras capacidades sinérgicas e que podem ser aproveitadas para complementar esta atividade fotoprotetora. Apesar de ainda serem necessários mais estudos, nos próximos anos, poderão mesmo ser aprovados novos filtros solares naturais, seguros e biocompatíveis, representando uma nova geração destes compostos.

Palavras-Chave: radiação ultravioleta; protetores solares; filtros solares; fator de proteção solar; compostos naturais.

Abstract

The solar radiation that reaches Planet Earth every day, namely ultraviolet radiation, takes responsibility over multiple effects on the organisms of living beings and, although Sun is fundamental for life, as we know it, several of these effects can produce harmful consequences both in the short term as well as on the long term. However, these harmful effects can be minimized, as during exposure to ultraviolet light, living beings can adopt protective measures which include, among other, the use of sunscreen protection. Sunscreens are considered cosmetic products made up of chemical and physical UV filters. The main purpose of these two compounds, despite a few differences, is the protection of the biggest human organ - the skin. However, while protecting the skin, these effects are not innocuous, causing damage to Nature, mostly to oceans. These molecules have already been detected in the Environment, including in Humans and other living beings. This said, in recent years, the scientific community and the industry have been investigating new natural and ecological alternatives using plant extracts and metabolites as the main research source. Several researches and scientific reports point out that these compounds are promising, presenting not only photoprotection and sun protection factor but also other synergistic capacities that can complement this photoprotective activity. Despite the need for further and extensive research, in the coming years, new natural, safe and biocompatible sunscreens will probably be approved, representing a new generation of these compounds.

Keywords: UV radiation; sunscreens; UV filters; sun protection factor; natural compounds.

1. Introdução

A vida na Terra existe, tal como a conhecemos, devido em parte ao sol e à radiação solar que diariamente atinge a superfície terrestre e os seres vivos ¹. Para além desta função, juntam-se outros efeitos benéficos ². No entanto, já se sabe que um dos tipos de radiação que chega até nós, a radiação ultravioleta (UV), tem muitos efeitos nocivos na pele dos seres vivos. Assim, inúmeras Organizações Mundiais como a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendam várias medidas de proteção aquando da exposição solar, incluindo o uso de protetor solar ³. Os farmacêuticos e outros profissionais de saúde devem alertar a população para os perigos deste tipo de radiação, devendo saber aconselhar as medidas de proteção e o melhor protetor solar, dependendo do utente que solicita aconselhamento.

Em Portugal e na União Europeia, os protetores solares são considerados cosméticos e a sua aprovação tem por base a legislação dos produtos cosméticos ⁴. O mercado dos protetores solares é vasto, embora existam apenas 2 tipos de filtros solares: os filtros solares orgânicos e os filtros solares inorgânicos ⁵. Embora difiram em algumas particularidades, têm como principal função proteger o maior órgão do corpo humano das queimaduras solares e do risco de desenvolver algum tipo de cancro cutâneo ⁶.

Usados desde há muitos anos, sabe-se, aos dias de hoje, que estes compostos não são inócuos para o ambiente, tendo impacto direto na vida dos seres vivos terrestres e aquáticos ⁷. Na literatura, os principais efeitos relatados em ambiente marinho passam pelo branqueamento dos corais, enquanto que, a nível humano, já se sabe que estes compostos conseguem atingir a circulação sistémica, embora sem grande certeza sobre os seus efeitos a curto e longo prazo ^{7: 8}.

Deste modo, fica claro a necessidade de desenvolver novos filtros solares mais seguros e amigos do ambiente. Neste sentido e aliado às novas tendências naturais e sustentáveis da indústria cosmética, a natureza, rica em biodiversidade, pode funcionar como fonte de alternativas viáveis ^{9: 10}. As plantas, terrestres ou aquáticas, produzem estruturas privilegiadas com capacidade de absorver ou bloquear a radiação UV, sendo que os seus extratos ou compostos isolados podem ser utilizados em diversos produtos cosméticos. Além disso, estas estruturas podem ser usadas como ponto de partida para a obtenção de derivados sintéticos, por exemplo, com maior eficácia e/ou perfil mais seguro ⁹.

Esta monografia compila e aprofunda alguns estudos onde extratos e metabolitos de origem vegetal são avaliados como filtros solares, uma alternativa ecológica para proteger os seres humanos contra danos na pele, induzidos por radiação UV.

2. Radiação Solar

O sol é uma fonte natural de energia que emite luz em diferentes comprimentos de onda (λ), alimentando desta forma a vida na Terra e nos oceanos ^{10; 11}. Estima-se que de toda a luz solar que chega à superfície terrestre, apenas cerca de 6,8% corresponda a luz ultravioleta (UV), embora esta radiação represente o λ de maior energia do espectro eletromagnético da radiação que vem do sol ¹². Os restantes 93,2% correspondem à gama do visível e do infravermelho (IV) que, embora menos estudadas, já se sabe que podem provocar alterações cutâneas, quer agudas, quer crónicas na pele humana ^{12; 13}. No entanto, de toda a radiação solar que é emitida e que atinge a Terra, as radiações ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB) são as mais relevantes biologicamente para os ecossistemas e para o corpo humano ¹⁴.

Há vários fatores que interferem e que alteram a intensidade com que a radiação emitida pelo sol chega à Terra nomeadamente, a latitude, a altitude, a sazonalidade, a nebulosidade e a hora do dia ^{14; 15}.

2.1. Radiação UV

Os raios UV foram descobertos em 1801 por Johann Wilhelm Ritter ¹⁶ e, como referido, chegam ao planeta Terra após serem emitidos pelo sol.

A radiação UV compreende a radiação entre os 100 e o 400 nm e é dividida em ultravioleta C (UVC) (100–280 nm), UVB (280–315 nm) e UVA (315–400 nm) ¹⁴. A camada do ozono presente na estratosfera exerce um efeito filtrante sobre este tipo de radiação e é capaz de absorver toda a radiação UVC e quase toda a radiação UVB emitida pelo sol, atingindo a superfície da Terra apenas 10% da radiação UVB e a radiação UVA ¹⁴. No entanto, desde 1970, devido ao aumento da poluição atmosférica, a camada do ozono tem diminuído, aumentando a quantidade de raios UVB que chega ao planeta ¹⁷.

Apesar de ser a radiação de menor λ que provem do sol e atinge a Terra, está descrito na literatura que quanto menor o λ da radiação, maior será o seu potencial para causar danos biológicos ⁶. O λ influencia também o grau de penetração deste tipo de radiação na pele humana, pois os raios UVB, com menor λ , vão ser absorvidos pelos queratinócitos no estrato córneo da epiderme e os raios UVA, com maior λ , atingem e penetram mais profundamente a derme ¹⁰.

Outras particularidades importantes sobre este tipo de luz passam pelo facto de estar presente desde o nascer até ao por do sol, incluindo no inverno e em dias bastante nublados ¹⁸. Por sua vez, a radiação do tipo UVA é capaz de penetrar pelos vidros das janelas, estando presente

em ambientes internos e fechados, exigindo assim uma proteção solar diária e independente da exposição no exterior ^{11; 18}.

Esta banda de radiação tem diversos e diferentes efeitos biológicos na pele e na saúde humana, sustentados por alterações moleculares e celulares, com manifestações agudas e/ou crônicas e que podem ser benéficos ou nocivos para a homeostase do organismo ^{11; 15}.

2.2. Efeitos benéficos da radiação UV

São vários os efeitos benéficos que podem ser associados à exposição solar e à radiação UV e dos quais se destacam a produção da vitamina D, benefícios cardiovasculares através da diminuição da pressão arterial via liberação de óxido nítrico após exposição à radiação UVA, indução da imunidade inata, tratamento de várias condições e doenças da pele, como dermatite atópica, psoríase e vitiligo via fototerapia e fitoquimioterapia, e, também, indução da expressão de β -endorfina, que promove uma sensação de bem-estar e alívio da dor ^{1; 11; 14; 19}.

A produção de vitamina D é o principal mediador dos efeitos benéficos da exposição solar, já que a sua produção depende diretamente da exposição aos raios UVB ¹⁵ e é fundamental na prevenção do raquitismo, osteoporose e outras doenças, uma vez que é necessária para aumentar a absorção de cálcio no intestino delgado, favorecendo assim o sistema esquelético ^{2; 11}.

Resumidamente, a síntese de vitamina D inicia-se pela isomerização do cromóforo epidérmico 7-desidrocolesterol em pré-vitamina D3, que é termicamente convertido em colecalciferol (vitamina D3). A vitamina D3 deixa a pele e entra na circulação sistêmica através da proteína de ligação da vitamina D e é hidroxilada em 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] no fígado, pela enzima vitamina D3-25-hidroxilase (CYP2R1), e depois no rim, pela enzima 25(OH)D3-1 α -hidroxilase (CYP27B1), para 1, 25-diidroxitamina D3, a forma ativa da vitamina D, calcitriol, que é na verdade uma hormona (Figura I, Anexo I) ².

É importante realçar que o uso diário de fotoproteção não compromete a síntese de vitamina D, em população considerada saudável ^{2; 3}. No entanto, nos últimos anos tem-se verificado um aumento da prevalência da hipovitaminose D, em parte justificada pela diminuição do tempo passado ao ar livre ². Estudos mostram que, na Europa, o aumento da incidência de certas doenças como autismo, Alzheimer, asma, miopia, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, diferentes tipos de cânceros, doenças metabólicas, entre outras, e também milhares de mortes poderão estar relacionados com uma insuficiente exposição solar e, conseqüentemente,

diminuição da síntese de vitamina D ^{2; 11; 15}. No entanto, deve ter-se cuidado aquando da exposição ao sol, pois quando excessiva provoca, a curto prazo, queimaduras solares, e, a longo prazo, pode levar ao desenvolvimento de cancro cutâneo e outros problemas. Ademais, já está demonstrado que a dose diária de radiação UVB necessária à produção de vitamina D é muito menor do que a dose necessária para provocar uma queimadura solar, não havendo vantagem numa exposição prolongada ¹⁵. Além disso, a diminuição da camada do ozono devido ao aumento da poluição, levou, nos últimos anos, ao aumento da exposição aos raios UV e, por consequência, exacerbou os efeitos negativos de uma exposição excessiva ¹⁰.

2.3. Efeitos nocivos da radiação UV

Como discutido, o sol e a exposição solar trazem inúmeros benefícios para a saúde humana. Contudo, a radiação UV é associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de danos de pele, nomeadamente, eritema, fotoenvelhecimento e fotocarcinogénese ¹⁴ e, apesar do organismo humano dispor de vários mecanismos endógenos de defesa e reparo enzimático e não enzimático para se proteger e eliminar as lesões provocadas pela radiação UV, estes mecanismos tais como reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN), ativação dos melanócitos e produção de melanina são insuficientes para conferir a proteção necessária contra este tipo de danos ^{10; 14; 20}. Assim, esta exposição deve ser feita de forma segura, através do uso de fotoproteção, pois só assim é possível minimizar a hiperpigmentação pós-inflamatória e prevenir o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogénese, ou por outras palavras, manter a saúde e a integridade da pele ²¹. A queimadura solar é o efeito clínico agudo mais óbvio e o cancro de pele é o efeito crónico mais grave ¹⁵.

Ademais, a radiação UVA e UVB atingem a pele de maneira diferente. A radiação UVA é quase toda absorvida pela epiderme, penetrando-a profundamente, até cerca de 1 mm ^{14; 17}, sendo que, apenas 20 a 30% atinge a derme. Por sua vez, a radiação UVB é absorvida maioritariamente pelo estrato córneo, até cerca dos 160-180 µm, sendo que cerca de 20% atinge a epiderme e apenas 10% atinge a parte mais externa da derme ^{11; 17}. Isto deve-se ao facto dos fotões da radiação UVA serem pouco absorvidos pelas biomoléculas do estrato córneo e penetrarem mais profundamente a pele atingindo a derme, onde interagem com os fibroblastos, causando a reticulação da rede de colágeno e elastina, levando ao fotoenvelhecimento precoce da pele ^{3; 14}. Contrariamente, os fotões da radiação UVB são bem absorvidos pelas biomoléculas do estrato córneo da epiderme, desencadeando um processo inflamatório agudo via hidrólise dos fosfolípidos da membrana, levando à libertação de ácidos gordos polinsaturados e geração de mediadores pró-inflamatórios e espécies reativas de oxigénio (ERO), embora não atinjam as camadas mais profundas da pele ^{3; 10; 14}. Em conclusão,

pode dizer-se que a radiação com maior λ e menor energia tem maior penetração cutânea, sendo que estas diferenças justificam o facto da radiação UVA ser responsável pelo envelhecimento causado pela radiação ¹¹, enquanto que a radiação UVB é responsável pelo eritema solar ¹⁴.

Como mencionado, estes efeitos são desencadeados pela interação entre os fotões da radiação UV e os cromóforos da pele, sendo que o cromóforo endógeno mais relevante é a molécula de ADN ¹⁴. Moléculas como a melanina e os seus precursores, o ácido urocânico, os aminoácidos aromáticos (tirosina e triptofano), as flavinas, as porfirinas e várias proteínas, os lípidos e outras biomoléculas são também cromóforos endógenos ^{1; 14}. Cada molécula destas possui um espectro de absorção característico e ao absorver a energia proveniente dos fotões da radiação UV pode sofrer diferentes tipos de danos ^{11; 14}. Ao nível do ADN, a exposição a radiação UVB leva à produção de dímeros de pirimidina e de ciclobutil-pirimidina, causando assim danos na estrutura da hélice e, por consequência, inibição da replicação e transcrição, ou seja, tem um efeito altamente mutagénico e carcinogénico ^{10; 11; 14; 22}. Por sua vez, a radiação UVA causa dano oxidativo indireto ao ADN via formação de um aducto de ADN, o 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, ligado ao desenvolvimento de cancro ^{10; 22}.

A queimadura solar funciona como resposta do organismo à inflamação, por meio de uma cascata de citocinas e caracteriza-se por vermelhidão na pele causada pelo sol e consequência do aumento do fluxo sanguíneo e dilatação dos vasos superficiais, sendo que a sua gravidade varia de acordo com o tipo de pele ¹¹. Assim, a sensibilidade à radiação UV e consequente risco de eritema pode ser determinada através do fototipo de pele, dose mínima de eritema e índice UV ¹⁹. O fototipo de pele pode ser classificado pela Escala de Fitzpatrick, descrita pela primeira vez em 1975, e que classifica a pele em 6 fototipos diferentes de acordo com a sua capacidade de se bronzear e queimar aquando da exposição solar, tendo em conta aspetos como a cor dos olhos e do cabelo ²³. A dose mínima de eritema corresponde à quantidade de radiação necessária para ocorrer uma queimadura solar ¹⁹, sendo que, o pico eritemal ocorre aos 295 nm ²¹. Quanto ao índice UV, a OMS definiu-o para poder comparar o potencial eritemal em várias localizações geográficas, estações e horas do dia ². Adotado em 1994, está dividido em 5 faixas, sendo principalmente um índice de radiação UVB, uma vez que é este tipo de radiação que causa eritema ².

Amplamente estudados, os principais sinais do envelhecimento cutâneo provocado pela exposição solar caracterizam-se pela formação de rugas, deterioração da estrutura da derme, perda da elasticidade da pele, alterações na homeostase do ácido hialurónico, degradação do colágeno na derme através das metaloproteínases de matriz, estimulação da ação da elastase,

levando à formação defeituosa da elastina (formação de fibras compactadas e retorcidas) e estimulação irregular dos melanócitos, que resulta na pigmentação irregular da pele, ressecamento e flacidez, causados principalmente por mecanismos oxidativos iniciados após a exposição ^{3; 11}.

No que respeita à fotocarcinogénese, já estão bem estabelecidos os efeitos nocivos da radiação UV na etiologia do cancro de pele ¹⁴. O cancro cutâneo é caracterizado de acordo com as células que lhe dão origem, sendo os mais comuns o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular, ambos com origem nos queratinócitos, e o melanoma, com origem nos melanócitos ¹⁵. Embora a maioria de cancros cutâneos sejam carcinomas, os melanomas são mais graves e são a principal causa de morte por cancro de pele. Já se sabe que o eritema aumenta o risco de se poder desenvolver estes três tipos de cancro, enquanto que a exposição solar crónica aumenta o risco de se desenvolver carcinoma espinocelular ¹⁵. Em Portugal, estima-se que por ano surjam mais de 12 mil casos de cancro de pele, responsáveis por mais de 400 mortes, sendo apenas 1000 os casos de melanomas ^{24; 25}.

A fotocarcinogénese pode então ser induzida através de lesões no ADN, lesões estas mediadas por mecanismos diretos e/ou indiretos e mediados pela interação do ADN com os fotões da radiação ¹⁴. O mecanismo direto acontece quando o cromóforo endógeno absorve a energia diretamente do fotão e sofre uma mudança estrutural ou uma ligação a outras moléculas ¹⁹. Por sua vez, o mecanismo indireto envolve a formação de ERO capazes de danificar biomoléculas nas suas redondezas, via reações de fotossensibilização ¹⁹. Vários estudos da literatura relatam que tanto a radiação UVA como a radiação UVB podem provocar alterações no ADN via mecanismos diretos ou indiretos, podendo induzir assim fotocarcinogénese ¹⁴. Estão também já descritas alterações moleculares características de cada tipo de cancro e que resultam na sobrevivência e proliferação de células cancerígenas ²⁰. Assim, a inativação do gene p53 é encontrada no carcinoma espinocelular, mutações do gene *patched* ocorrem no cancro basocelular e a inativação do gene p16 é característica do melanoma ²⁰.

Embora se preveja que a incidência de cancro de pele aumente nos próximos anos, 90% dos casos podem ser facilmente evitados educando a população para diminuir a exposição natural e artificial à radiação UV e também para se proteger quando o faz, através da aplicação de protetores solares ²⁵. Como explicado no capítulo seguinte, os protetores solares são preparações tópicas que contêm inúmeros filtros sintéticos, orgânicos e/ou inorgânicos com diferentes perfis de absorção e que quando conjugados protegem dos efeitos dos raios UV ^{10; 18}, sendo por isso considerados cromóforos exógenos ¹⁹. Estes cosméticos conseguem reduzir e, por vezes, prevenir alterações cutâneas agudas e crónicas causadas pela radiação

UV ¹⁹. São diversos os estudos que demonstram que os protetores solares são eficazes na redução do risco de desenvolver cancro de pele, na incidência e gravidade de queimaduras solares e a prevenir sinais de envelhecimento ^{13; 18; 19; 26}.

3. Protetores e filtros solares

Os protetores solares são formulações tópicas constituídas por diferentes filtros UV que podem ser químicos ou físicos e com espectros de absorção característicos e distintos entre si e, por isso, quando combinados, conferem proteção em várias faixas do espectro dos raios UV por ação sinérgica ou aditiva ^{10; 14}. Os filtros químicos também podem ser chamados de filtros orgânicos e os filtros físicos também são conhecidos por filtros mecânicos ou inorgânicos.

3.1. História dos protetores solares e da fotoproteção

A história dos cosméticos acompanha a história da Humanidade e a história dos protetores solares não é exceção, pois, apesar da evidência científica sobre os danos causados pelo sol e dos benefícios da fotoproteção surgirem no último século, o uso dos primeiros métodos fotoprotetores remonta a 4000 antes de Cristo ^{27; 28}.

O povo Egípcio foi a primeira civilização a usar extratos de arroz, jasmim e tremoço em cosméticos com o intuito de conseguir uma aparência mais pálida, pois este povo acreditava que a pele clara era mais atraente que a pele escura ²⁸. Este conceito de pele clara é ainda, nos dias de hoje, ideal de beleza na China, no Japão, na Coreia do Norte e na Coreia do Sul ²⁷. Importa ressaltar que apesar de formularem um protetor solar, os danos provocados pelo sol na pele e a radiação UV ainda eram desconhecidos nesta época ²⁹. Muitos séculos depois percebeu-se que os extratos de arroz absorvem a radiação UV, o jasmim ajuda a reparar danos no ADN e o tremoço consegue aclarar a pele ²⁹.

Ao longo dos tempos, a ciência e o conhecimento foram evoluindo e, em 1820, Sir Everard Home verificou experimentalmente que alguns componentes da luz solar afetavam a pele ³⁰, descobrindo não só o papel do sol nas queimaduras de pele ²⁸, como também o papel da pigmentação da pele na proteção contra o sol ²⁹. Mais tarde, em 1889, Erik Johan Widmark, demonstrou através das suas experiências que a radiação UV poderia causar eritema e queimaduras na pele ²⁹. No entanto, a hipótese do cancro de pele estar relacionado com a exposição prolongada e repetida à luz solar foi levantada, pela primeira vez, apenas em 1894 ²⁸.

A primeira referência a compostos naturais surge no ano de 1878, quando Otta Veiel descobre o efeito dos taninos, polifenóis de origem vegetal, na proteção solar, embora, devido ao seu efeito escurecedor da pele, atualmente não são formulados em protetores solares ²⁹.

A criação do primeiro protetor solar químico da história ocorreu também nesta época, em 1891, por Friedrich Hammer, na Alemanha, com a combinação do sulfato de quinino acidificado em loções e pomadas, sendo esta a primeira substância usada com o intuito de reduzir os efeitos das queimaduras solares provocadas pela radiação UVB, já que este composto fluoresce quando irradiado com raios UV ^{28; 30}. Por sua vez, a comercialização destes cosméticos ocorreu apenas em 1928, tendo como filtros solares o salicilato de benzilo e o cinamato de benzilo, dois compostos capazes de absorver as radiações UVB. Contudo, foi com a comercialização do filtro ácido para-aminobenzóico (PABA) no protetor solar da marca *Ambre Solaire*, pelo fundador da empresa cosmética *L'Oreal*, em 1935, que se deu a explosão da comercialização dos protetores solares modernos. Contudo, o PABA foi retirado em 1965 devido a relatos de alergias a esta molécula ²⁸.

Em 1956, Schulze introduz pela primeira vez o termo Fator de Proteção Solar (FPS), sendo este termo depois aprimorado em 1974, por Greiter, fundador da marca *Piz Buin*® ¹⁹.

Assim, as primeiras formulações tópicas de protetores solares que chegaram ao mercado apenas absorviam radiação UVB ¹⁹. Mas, como mencionado anteriormente, hoje sabe-se que um filtro solar ideal deve conferir proteção em toda a faixa solar UVA/UVB e assim evitar o fotoenvelhecimento e a queimadura solar sem bloquear os efeitos benéficos deste tipo de radiação ¹⁹. A noção de que a exposição solar poderia ser responsável pelo fotoenvelhecimento surgiu apenas em 1969, por Albert Kligman, ao descrever que a radiação solar causava danos estruturais à pele distintos do processo de envelhecimento intrínseco ²⁸. Só na década de 80 começaram a ser comercializados os primeiros protetores solares com filtros UVA, sendo estes compostos derivados de dibenzoilmetano (avobenzona) ²⁸. Já as primeiras formulações solares resistentes à água surgiram em 1967 ²⁹.

Por último, destacar a ISO 24444:2010 que veio estabelecer o método para a determinação *in vivo* do FPS em protetores solares ¹⁹ tendo a versão mais recente data de 2019.

Em Portugal, o primeiro protetor solar de origem portuguesa chamava-se *Bronzaline* (Figura 2, Anexo I) e foi colocado no mercado em 1939, pela marca nacional *Benamôr*, sendo na época conhecido como o “creme das praias” e, nos seus cartazes publicitários, alegava ser “o melhor defensor da pele contra as queimaduras do sol” ³¹.

Em conclusão, é possível afirmar que nos últimos anos as formulações de protetores solares evoluíram, quer nos ingredientes e filtros como também nas formulações e nas tecnologias usadas com o propósito de alargar o seu espetro de ação e de se tornarem cosmeticamente mais agradáveis para o consumidor.

3.2. Legislação na Europa e em Portugal

Em Portugal e na União Europeia, os protetores solares são considerados produtos cosméticos ^{18; 19} e, como tal, obedecem à legislação em vigor para estes produtos.

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2004, de 24 de setembro, que estabelece o regime jurídico aplicável aos produtos cosméticos e de higiene corporal, e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro, relativo aos produtos cosméticos, um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” ^{4; 32}. Por sua vez, o Regulamento considera os “filtros para radiações UV, substâncias cuja finalidade principal ou exclusiva consiste em proteger a pele contra certas radiações UV mediante absorção, reflexão ou dispersão dessas radiações” ⁴. Ademais, estes documentos legislam também quais os filtros solares que podem ser incluídos nos produtos cosméticos colocados e comercializados em território português e europeu, informação resumida na Tabela I do Anexo II ^{4; 32}.

Outra referência relevante neste contexto é a Recomendação da Comissão Europeia, de 22 de setembro de 2006, relativa à eficácia e às propriedades reivindicadas dos protetores solares. Desta forma, é possível encontrar as propriedades a que um protetor solar deve obedecer para ser considerado seguro e minimamente eficaz na proteção da saúde pública e também as regras de rotulagem que ajudam a simplificar a escolha destes produtos por parte do consumidor ⁵. Assim, “os protetores solares devem assegurar um grau mínimo de proteção contra as radiações UVB e UVA ... e devem conferir uma proteção UVB de fator 6 de proteção solar”, “uma proteção UVA de fator de proteção UVA que seja 1/3 do fator de proteção solar” e “um comprimento de onda crítico de 370 nm” ⁵. Assim, os filtros solares comercializados atualmente protegem contra a radiação UVA e contra a radiação UVB, embora, nenhum protetor solar no mercado consiga filtrar toda a radiação UV ⁵.

Neste documento existem também várias recomendações e definições sobre o tema das quais se destaca a definição de protetor solar, definido como “qualquer preparação (tal como: óleos,

géis ou pulverizadores) destinada a entrar em contacto com a pele humana, com o intuito exclusivo ou principal de proteção contra a radiação UV, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação”⁵.

Outro conceito relevante também definido na Recomendação da Comissão Europeia é o FPS. Em 1980, surgiu pela primeira vez, na Austrália, a definição de FPS, sendo então definido como “a proporção de energia UV necessária para produzir uma dose mínima de eritema em pele protegida e pele desprotegida”²⁹. Este conceito é usado como medida da eficácia do protetor solar relacionado principalmente com a quantidade de proteção UVB que confere^{18; 21}. Assim, o FPS representa a relação entre a dose mínima de radiação UVB que causa eritema na pele protegida por um protetor solar e a dose mínima de radiação UVB que causa eritema na mesma pele, quando desprotegida, sendo que neste teste o protetor solar é aplicado a 2 mg/cm² de área corporal⁵. Por outras palavras, quando se usa um protetor solar com FPS de 30, teoricamente, poderá estar-se exposto 30 vezes mais à radiação UVB sem sofrer uma queimadura solar^{18; 21}. Mas como referido no subcapítulo 3.6, as pessoas normalmente aplicam menos protetor que o usado nos ensaios e estudos, usufruindo assim de uma proteção menor e, conseqüentemente, de um menor FPS⁵.

3.3. Tipos de filtros contra a radiação UV

Como mencionado no início do capítulo, os filtros solares são moléculas ou complexos moleculares que têm como função única ou principal a proteção da pele da radiação UV através do seu bloqueio por mecanismos de absorção, reflexão ou dispersão, dependendo da natureza dos compostos^{6; 14}. Assim, ao atuarem como cromóforos exógenos, estes ativos absorvem, refletem ou dispersam os fótons UV, preservando as biomoléculas da pele^{14; 19}.

Importa agora diferenciar os dois tipos de filtros UV que existem.

3.3.1. Filtros Químicos

Os filtros químicos são moléculas químicas compostas por um anel aromático e por grupos funcionais aceitadores e dadores de elétrões que vão deslocalizar os elétrões quando irradiados por radiação UV²¹, devido à presença de um sistema com grupos insaturados (orbitais π) e/ou átomos com elétrões desemparelhados (orbitais n)¹⁴. Assim, a estrutura destes compostos permite que absorvam radiação UV, transitando para estados de energia mais elevados, o que faz com que alterem a sua conformação, regressando depois do estado excitado para o estado fundamental com conversão da energia absorvida em λ de menor energia, como radiação IV ou, por outras palavras, libertando energia na forma de calor ou luz

via fluorescência e fosforescência ou ainda degradar-se em fotoprodutos (Figura 3, Anexo III) ^{6; 14; 21}.

Os filtros químicos podem então ser divididos em 5 grupos principais: os derivados do PABA, as benzofenonas, os salicilatos, os cinamatos e os outros ²¹.

3.3.2. Filtros Físicos

Os únicos filtros físicos aprovados na União Europeia são o óxido de zinco e o dióxido de titânio, óxidos metálicos que conseguem absorver, dispersar e/ou refletir a radiação, sendo por isso errado afirmar que funcionam apenas como “bloqueadores físicos” ²¹. Isto acontece já que, na sua forma nanométrica, estes compostos conseguem absorver fótons UV, por um mecanismo de ação semelhante ao dos filtros químicos, comportando-se mesmo como metais semicondutores, que absorvem luz UV na maior parte do espectro eletromagnético ^{6; 21}.

Estas partículas apresentam algumas vantagens quando comparados com os filtros químicos, já que não são alergénios e, em grande parte, não são afetados por reações induzidas pela luz, como acontece com o outro grande grupo de filtros solares ²¹. Contudo, tinham como principal desvantagem a aparência branca que conferiam à pele, embora, nos últimos anos, a indústria cosmética e farmacêutica tenha evoluído e ultrapassou esta desvantagem recorrendo às nanopartículas, o que possibilitou tornar estes filtros mais transparentes, ou seja, cosmeticamente mais agradáveis ^{7; 21}.

Os dois tipos de filtros UV apresentam como principais desafios a sua fotoestabilidade (manutenção do valor do FPS após a irradiação com luz solar), o seu impacto ambiental e a sua possível toxicidade humana após aplicação ⁹, como discutido nos subcapítulos 3.4., 3.5.1. e 3.5.2., respetivamente.

3.4. Fotoestabilidade dos filtros UV

Para garantir a fotoproteção e a segurança que os protetores solares reivindicam, os seus filtros têm de ser fotoestáveis ⁹ e não devem sofrer modificações quando expostos à luz solar ³³. Após excitação, os filtros retornam ao seu estado fundamental, mas, neste processo, algumas moléculas sofrem fotoisomerização e/ou clivagens irreversíveis de ligações na sua estrutura, originando, assim produtos de fotodegradação ⁹. Estes derivados podem interagir com constituintes celulares e moleculares e podem afetar a estabilidade dos demais ingredientes da formulação influenciando negativamente a eficácia do filtro solar ⁹. Por exemplo, a avobenzona, um dos vários filtros com aprovação na Europa, após 8 horas de

exposição a radiação UV com 260 ou 320 nm, apresenta cerca de 10 produtos de fotodegradação ⁹. Podem também ocorrer alterações na estrutura e fragmentação em dois radicais que podem depois gerar compostos reativos, por meio da reação com outros filtros ou constituintes da formulação e/ou radiação UV ⁹.

Várias estratégias podem ser aplicadas para contornar este problema: introdução de compostos antioxidantes, encapsulação, associação de diferentes filtros UV e adição de *quenchings* na formulação destes cosméticos ⁹.

3.5. Impacto dos filtros solares no ambiente

A preocupação com a proteção da pele contra os danos agudos e crônicos da exposição solar levou ao aumento do uso de proteção solar e, por consequência, de filtros solares ⁸. Contudo, nos últimos anos surgiram dúvidas e questões relativas à segurança destes compostos na natureza ⁶, já que foram detetados no meio ambiente, incluindo em seres vivos, e identificados como poluentes emergentes nos oceanos ⁸.

3.5.1. Impacto dos filtros solares no ecossistema marinho

Vários estudos científicos demonstram a presença de filtros solares químicos e físicos em cursos de águas doce e salgada, em todo o Mundo ^{8; 34}. Estas moléculas são introduzidas nos ecossistemas por um somatório de diferentes fatores, dos quais se destacam o comportamento humano, a ineficácia do tratamento das águas e o processo inerente à sua própria produção ³⁴. Dentro do comportamento humano incluem-se as idas à praia e aos rios, a proteção diária já praticada por algumas pessoas, a lavagem de roupas com resíduos destes compostos e alguma excreção urinária ⁸, tendo já sido demonstrado que a concentração encontrada destas substâncias é sazonal, aumentando consideravelmente no verão ³⁴.

Os filtros UV mais encontrados nos ambientes aquáticos são os filtros orgânicos ⁸ como a oxibenzona, o octocrileno, o octinoxato e o octissalato ³⁴, destacando-se, dentro destes, a oxibenzona ³⁴. A presença de filtros inorgânicos nas águas é mais difícil de detetar, pois estes metais já fazem parte da constituição natural das águas ⁸.

Depois de direta ou indiretamente chegarem aos oceanos, o comportamento dos filtros orgânicos e o seu impacto na vida marinha, depende das suas propriedades físico-químicas e, consequentemente, da sua degradabilidade ⁸. Isto acontece, uma vez que estas moléculas não são eliminadas das águas nas estações de tratamento pelas técnicas comumente utilizadas ³⁴. Estes locais são projetados para eliminar partículas da água, mas os filtros UV são moléculas lipofílicas, com baixa solubilidade em água, tornando a sua eliminação um desafio ^{7; 34}. Assim,

os filtros solares são hidrofóbicos e, devido a esta propriedade, não se acumulam na água, mas sim na camada superficial, na interface entre a água e o ar ⁸. Nestas zonas, os filtros químicos e físicos podem absorver ou refratar os raios UV, levando a aumentos localizados na temperatura da água via transferência de energia térmica e também ao bloqueio da transmissão UV através da água, o que pode prejudicar alguns seres vivos ⁷.

O maior problema é que a presença destes compostos químicos não é inócua, pois já demonstraram comprometer também diretamente os ciclos de vida de organismos marinhos, não só porque já foram encontrados em diferentes espécies de peixes, mamíferos e algas, mas também devido à sua biodegradação, bioacumulação e biomagnificação nos vários níveis tróficos das cadeias alimentares, desde a base até aos níveis tróficos superiores ^{8; 9; 34}. Dos efeitos observados nas várias espécies estudadas destacam-se toxicidades aguda e crónica, genotoxicidade, respostas antioxidantes, toxicidade reprodutiva, anomalias comportamentais e de desenvolvimento, branqueamento de corais e desregulação da função endócrina. Contudo, para além de ter efeitos diretos na cadeia alimentar destes seres vivos, poderão também ter efeitos no Homem, uma vez que consumimos na alimentação peixes e outros constituintes dos oceanos ³⁴.

Relativamente aos corais, o primeiro estudo que relaciona o seu branqueamento e os filtros UV surge em 2008 ²⁹. Desde aí, quer filtros químicos, como a oxibenzona, o octinoxato, o enzacameno e o octocrileno, quer filtros físicos como o dióxido de titânio e o óxido de zinco, foram implicados como possíveis agentes branqueadores dos recifes de corais e como causadores de *stress*, danos no ADN e morte dos mesmos ^{8; 21; 34}. O branqueamento dos corais caracteriza-se pela perda da simbiose com as algas da espécie *Symbiodinium spp.*, que leva então à falta de cor e à morte dos mesmos, sendo estes animais um recurso vital para a preservação, manutenção e reprodução de muitas espécies aquáticas, condicionando a biodiversidade marinha ⁸. Assim, a conservação dos recifes de corais é uma prioridade global e, neste sentido, já foi apresentada legislação para proibir a venda e o uso dos filtros orgânicos mais estudados e que se sabe que impactam diretamente nas cadeias alimentares marinhas e nos recifes de corais em vários locais do planeta como Haway, México, Ilhas Virgens, Palau, Key West, Bonaire, Palau e Aruba ^{8; 10; 21; 28; 34}. Nesta proibição estão incluídos os filtros químicos oxibenzona, octinoxato, enzacameno e octocrileno ⁸.

No que concerne à água doce e às espécies que vivem neste *habitat*, a presença de filtros orgânicos tem impacto na mortalidade, comportamento e desenvolvimento dos peixes e nas funções endócrina e reprodutiva destes ⁸.

Apesar dos filtros químicos serem os mais encontrados em meio aquático, alguns estudos já demonstraram que também as nanopartículas de dióxido de titânio e óxido de zinco têm efeitos tóxicos em microalgas marinhas, zooplâncton e peixes ⁸, podendo também causar branqueamento de corais e aumento da temperatura da água via transmissão de energia térmica ⁷. Contudo, são necessários mais estudos do verdadeiro impacto destes compostos no ambiente marinho, pois a proibição de alguns filtros químicos levou também ao aumento da procura de protetores solares com estes filtros, sendo vistos como a “alternativa segura” aos filtros químicos proibidos ⁸.

Outro fator que está a ser trabalhado é a tentativa de eliminação destes filtros das águas residuais ³⁴.

Em suma, vários estudos apontam os filtros solares como poluentes das águas marinhas, no entanto, o conhecimento ainda é limitado, já que dos 30 filtros permitidos em território europeu, apenas 15 têm estudos de toxicidade na biota marinha ⁸. Assim, é determinante estabelecer o comportamento a longo prazo destas moléculas em ambiente aquático e na cadeia alimentar destes seres vivos desenvolvendo, para isso, métodos mais padronizados que avaliem a toxicidade destes compostos e dos seus metabolitos ⁸.

3.5.2. Impacto dos filtros solares em Humanos

Enquanto que os mecanismos de branqueamento de corais e os efeitos dos filtros UV no ambiente marinho estão bem estabelecidos, existe pouca evidência sobre a toxicidade destes compostos no organismo humano ⁷. Aos dias de hoje, sabe-se que os benefícios superam os dados limitados sobre os riscos do uso regular da fotoproteção ²¹. No entanto, as maiores preocupações incluem reações alérgicas e irritantes, fototoxicidade, aumento do *stress* oxidativo, potencial absorção sistémica dos filtros e alterações endócrinas das hormonas sexuais e das hormonas da tiroide, provocadas pelos mesmos ^{7; 14; 21}. Foi em 2001 que surgiram os primeiros estudos que sugeriam desregulações endócrinas provocadas por filtros UV orgânicos ⁷.

Vários são os filtros solares implicados em reações fotoalérgicas, não só a oxibenzona, o filtro mais comum nestas reações, mas também os cinamatos, a avobenzona, o octocrileno e outras benzofenonas para além da oxibenzona ^{18; 26}, embora a prevalência deste tipo de reações seja baixa ²⁶. Já as dermatites irritantes têm sido associadas a filtros como a oxibenzona, o octocrileno, o amiloxato, a avobenzona e o PABA ⁷. Diferentes e variados estudos demonstram a presença de oxibenzona na corrente sanguínea, urina e leite, contudo, não estão descritos efeitos tóxicos em Humanos, desde que este foi comercializado ³⁴. No que

toca à benzofenona e a outros derivados, estes também já foram encontrados em amostras de urina, sangue, leite materno, placenta e líquido amniótico, embora os seus efeitos na saúde humana também sejam desconhecidos ³⁵. Outros filtros orgânicos como a avobenzona, o octocrileno e o ecamsul também já foram encontrados em circulação na corrente sanguínea, ou seja, é possível concluir que estes compostos são absorvidos sistemicamente ²⁸, embora, para serem seguros, devessem permanecer na superfície da pele sem serem absorvidos ³³.

Todas estas evidências levaram a que, no ano passado, a Comissão Europeia, através da publicação do Regulamento n.º 2022/1176, estabelecesse novas concentrações máximas dos filtros químicos octocrileno e oxibenzona nos produtos cosméticos prontos a usar ³⁶. Contudo, apesar do Regulamento diminuir a concentração máxima destas moléculas, muitas marcas e fabricantes de protetores solares retiraram-nos dos seus produtos.

Ao contrário do que se verifica com os filtros orgânicos, os filtros inorgânicos não atingem a circulação sistémica ⁶, nem mesmo quando estes compostos integram a formulação na forma de nanopartículas ³⁷, uma vez que não são absorvidos pelo estrato córneo ²⁶.

Concluindo, é imperativo realizar uma avaliação rígida não só dos efeitos biológicos, mas também da segurança dos filtros usados e das formulações onde estes são incorporados, quer para o meio ambiente quer para os seres vivos, a curto e a longo prazo ^{7; 14; 26}. Ainda assim, a evidência científica continua a recomendar o uso de fotoproteção, apoiando os seus perfis de segurança e a sua eficácia na prevenção do fotoenvelhecimento e dos diferentes tipos de cancro de pele ²⁶.

3.6. Como usar proteção solar

Como agente de saúde pública, o farmacêutico tem de saber aconselhar a população na hora de escolher o seu protetor solar e deve ensinar como usar de forma segura e eficaz um produto com fotoproteção quer em adultos, quer em crianças, uma vez que as recomendações são diferentes mediante a idade.

Existe relação entre a aplicação correta do protetor solar e a eficácia reivindicada na embalagem ⁵. Para obter o nível de proteção reivindicado, o cosmético deve ser aplicado em “quantidades semelhantes às utilizadas como norma de ensaio, ou seja, 2 mg/cm², o que equivale a 6 colheres de chá de loção (aproximadamente 36 gramas) para o corpo de um adulto médio” ⁵. Mas, como referido anteriormente, o protetor solar é aplicado em quantidades bastante inferiores às recomendadas, levando a uma redução desproporcional da

proteção⁵. Assim, é aconselhada a sua reaplicação durante a exposição solar, de 2 em 2 horas e é também por esta razão que se recomenda a toda a população que use protetores solares com FPS 50⁺, de modo a beneficiarem de maior proteção e compensarem uma eventual aplicação incorreta^{6; 26}.

Há vários motivos que fazem com que as pessoas não coloquem ou coloquem menos protetor solar do que o preconizado, nomeadamente, a consistência de algumas formulações, a incompatibilidade entre o protetor solar e outros cosméticos, a dificuldades na sua reaplicação e também o desconhecimento da quantidade ideal a aplicar¹⁸.

Os fotoprotetores são recomendados a toda a população com mais de 6 meses de idade, embora crianças entre os 6 meses e os 3 anos de idade devam usar filtros físicos já que estes ingredientes ativos não penetram além do estrato córneo, na epiderme¹⁸. Bebés com menos de 6 meses de idade devem ser protegidos do sol, recorrendo ao uso de roupas fotoprotetoras e de sombras, já que têm uma proporção maior de área de superfície corporal em relação ao peso, tendo maior risco de absorção destes compostos^{18; 26}. Já nas grávidas e mulheres a amamentar, recomenda-se também o uso de filtros físicos, uma vez que já foi detetada a presença destes compostos químicos quer no leite, quer na placenta e no feto e, por este motivo, requer-se precaução, embora se desconheça os seus efeitos¹⁸.

Assim, o protetor solar pode^{26; 38}:

- Aplicar-se em toda a população com mais de 6 meses de idade;
- Reaplicar-se a cada 2 horas ou após contacto com a água (exceto protetores resistentes à água);
- Aplicar-se pelo menos 15/30 minutos antes de sair de casa;
- Ser complementado com o uso de proteção solar também nos lábios e no cabelo³⁸.

De um modo geral, as queimaduras solares devem-se ao uso e a reaplicação insuficiente de protetor solar e também ao uso de produtos que já se encontram fora de validade e/ou usados depois do período de abertura¹⁸. Uma vez que o sol está presente mesmo em dias nublados, o protetor solar deve ser usado todos os dias, nas áreas expostas à radiação solar²⁶.

Ademais, a OMS compilou um conjunto de recomendações sobre exposição solar e fotoproteção, incluindo os protetores solares como uma das 6 estratégias para evitar danos induzidos pela radiação³⁹. Assim:

- Limitar a exposição solar entre as 10 e as 16 horas, uma vez que os raios UV são mais fortes neste período;

- Verificar o índice UV antes de planejar atividades ao ar livre para evitar a superexposição aos raios solares;
- Procurar sombra quando os raios UV forem mais intensos, embora as estruturas de sombra, como árvores, guarda-sóis ou copas, não ofereçam proteção solar completa;
- Usar roupas e acessórios com proteção UV, como chapéus de abas largas e óculos de sol;
- Aplicar protetor solar de amplo espectro generosamente e reaplicar a cada duas horas ou depois de trabalhar, nadar, brincar ou de praticar exercício ao ar livre;
- Evitar lâmpadas solares e solários ³⁹.

4. Desafios Futuros

É importante ressaltar que a preocupação crescente sobre o impacto e a toxicidade dos filtros orgânicos no ambiente não deve ser motivo para descuidar a proteção do sol, uma vez que a mesma pode ser conseguida através da combinação do uso de roupas e objetos fotoprotetores, como óculos de sol escuros e chapéus de abas largas, evitando exposição solar nas horas de maior calor, da procura de sombras e/ou do uso de protetores de largo espectro e que já se sabe serem mais amigos do ambiente ^{8; 18; 21; 34}. Assim, é fulcral conseguir um equilíbrio entre a exposição solar, a fotoproteção e a conservação do meio ambiente ⁸.

A investigação em novos filtros solares é uma questão emergente, nomeadamente, em filtros solares biodegradáveis, mais ecológicos e mais sustentáveis, seguros e de amplo espectro de ação e cosmeticamente aceitáveis, reduzindo assim o uso de moléculas mais tóxicas e mantendo a eficácia protetora das formulações destes cosméticos ^{8; 13; 18}.

Nos últimos anos, a indústria cosmética sensível às tendências de consumo apostou em ingredientes mais ecológicos, mais sustentáveis e mais seguros para o ambiente e para a pele pois o futuro dos cosméticos passará por produtos naturais e, neste sentido, os filtros solares não serão exceção e seguirão esta tendência de naturalidade e sustentabilidade ^{1; 40}. Ao olhar para a natureza, é possível inspirarmo-nos e adotar as estratégias que outros seres vivos usam para se proteger dos raios solares ¹⁰ e, assim, compostos de origem natural e moléculas baseadas nestes podem surgir como potenciais alternativas aos filtros existentes ⁸. Neste sentido, a investigação científica tem explorado filtros solares provenientes da flora terrestre e do ecossistema marinho, como discutido no capítulo seguinte.

Será difícil encontrar ou desenvolver um só filtro capaz de conferir proteção em todas as gamas do espectro da luz solar, nomeadamente, radiação UVA, UVB e luz visível ⁸. No entanto,

estas moléculas podem ser combinadas entre si ou com os filtros solares já existentes, levando à diminuição da concentração dos filtros mais tóxicos, equilibrando assim a necessidade da proteção da saúde humana e a necessidade de salvaguardar o ecossistema marinho ⁸.

5. Extratos e metabolitos vegetais como filtros solares

Desde o aparecimento dos primeiros protetores solares até aos dias de hoje, várias melhorias foram feitas com o intuito de obter filtros UV com maior fotoproteção, fotoestabilidade, segurança ambiental e humana e cosmeticamente aceitáveis ⁹. Assim, várias fontes têm sido exploradas e, nos últimos anos, têm surgido inúmeras revisões que demonstram uma tendência crescente para introduzir compostos e extratos de origem natural, quer terrestre, quer marinha, com propriedades anti UV, ou seja, filtros solares de origem natural e novos derivados sintéticos, aliado às novas tendências do mercado cosmético e do consumidor, que prefere produtos mais naturais, percecionados como mais seguros e melhores ^{9; 41; 42}.

A evolução das espécies e a seleção natural asseguraram que as plantas criassem e aprimorassem mecanismos de proteção eficazes contra os efeitos indesejáveis do *stress* oxidativo e da radiação UV ⁴³, sendo esta função atribuída a alguns metabolitos secundários ⁴². Estes compostos apresentam como principais funções atividade antioxidante, atividade de absorção UV, atividade anti-inflamatória, atividade antifotoenvelhecimento e atividade fotoprotetora e, assim, quando incorporados nos protetores solares, podem fornecer ação protetora, aumentando o valor de FPS e podem melhorar a fotoestabilidade, conferindo assim vantagem quando comparado com o uso de filtros UV isoladamente ^{1; 42}.

O mecanismo exato pelo qual estas moléculas exercem o seu efeito protetor ainda não é totalmente conhecido, embora se saiba que a presença de um sistema π conjugado é fundamental para a atividade protetora ⁴³. Apesar disso, a literatura relata que os componentes naturais são fotoprotetores devido a vários fatores como a sua capacidade antioxidante de eliminar ERO formadas após exposição à radiação UV e/ou regulação de vias de sinalização e da inflamação da pele induzida por UV e a própria capacidade intrínseca de terem FPS por absorção direta da radiação UV ⁴³. Além disso, devem ter uma ampla faixa de fotoproteção UVA e UVB e, assim, capacidade para absorver esta radiação compreendida entre os 280 e os 400 nm ¹.

A Tabela 2 do Anexo IV compila a informação presente em várias revisões da literatura, realizadas nos últimos anos.

5.1. Extratos e metabolitos com origem em espécies terrestres

As plantas são uma boa fonte de compostos anti UV, pois, como não têm motilidade, todos os dias são expostas a este tipo de radiação, desenvolvendo assim uma resistência natural à exposição UV ⁹. Como referido, diferentes metabolitos secundários com propriedades fotoprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias são produzidos e dos quais se destacam: terpenóides, antocianinas, carotenóides, flavonóides e ácidos fenólicos, sendo que, compostos com anéis aromáticos, têm espectro de absorção mais amplo e absorvem radiação na faixa de λ de 200 a 400 nm, reduzindo assim as queimaduras solares ^{9; 40}. Dentro deste vasto grupo, os flavonóides e ácidos fenólicos que vêm mais vezes evidenciados na literatura como fotoprotetores e com capacidade de absorver raios UV são os flavonóis quercetina e rutina, e os ácidos fenólicos ácido ferúlico e ácido cafeico, identificados em espécies de plantas do género *Campomanesia* e nas espécies *Hylocereus polyrhizus* F.A.C.Weber, *Moringa oleifera* Lam., *Dalbergia ecastaphyllum* L., *Disterigma alaternoides* Nied., *Drimys granadensis* L.f., *Ginkgo biloba* L., *Ruta graveolens* L. e *Vitis vinifera* L., quer juntos, quer isolados ^{33; 40}.

Os flavonóides são compostos fenólicos de baixo peso molecular, presentes em todas as partes aéreas das plantas, encontrando-se assim amplamente distribuídos no reino vegetal ⁴⁴. Estas moléculas possuem uma estrutura representada pela fórmula C₆-C₃-C₆ (Figura 4, Anexo V), ou seja, têm dois anéis aromáticos, dois cromóforos, que absorvem na região entre os 240-285 e 300-550 nm, região onde os filtros solares devem ser capazes de absorver radiação UV ^{40; 42}. Os flavonóides incluem um grande número de moléculas, agrupadas de acordo com a sua estrutura como flavonóis, flavonas, antocianidinas, isoflavonas, entre outros ⁴⁴.

Os flavonóis são sintetizados através da via metabólica dos fenilpropanóides e consistem num anel benzénico condensado com um anel de 6 membros que, por sua vez, transporta um anel fenílico como substituinte na posição C₂, um grupo hidroxilo na posição C₃, um grupo carbonilo na posição C₄ e uma dupla ligação entre o C₂-C₃ (Figura 5, Anexo V) ⁴⁴. O seu espetro de absorção exhibe dois picos de absorção máxima: um pico entre os 240-280 nm e outro entre os 300-380 nm ⁴⁴.

Por sua vez, os ácidos fenólicos pertencem aos compostos fenólicos e podem derivar do ácido benzóico ou do ácido cinâmico. Quando derivam do ácido cinâmico, têm uma estrutura representada pela fórmula C₆-C₃ e têm como principais representantes o ácido cafeico, o ácido *p*-cumárico e o ácido ferúlico ⁴⁴.

5.1.1. *Vitis vinifera* L.

A *Vitis vinifera* L. ou videira como é vulgarmente conhecida, é originária da região do Mediterrâneo até ao sul da Alemanha sendo uma das plantas mais cultivadas para a produção de uvas e de vinho. A uva é rica em antioxidantes com atividades anti-inflamatória, antialérgica, cardioprotetora e antitrombótica, atividades estas atribuídas à presença de compostos fenólicos como os flavonóides ⁴⁵. Há também no mercado uma grande variedade de produtos cosméticos com extratos desta planta ⁴⁶.

Trabalhos recentes de Hubner mostram como aproveitar os restos de uva quando se produz bagaço, nomeadamente os compostos fenólicos presentes na casca e nas sementes deste fruto. Neste sentido, o grupo propôs-se a avaliar a capacidade fotoprotetora, via FPS, e a fotoestabilidade de um extrato hidroetanólico dos restos das cascas e sementes de uva após produção de bagaço, obtido por percolação e consequente liofilização. No extrato, foi possível identificar diferentes flavonóides como 1 dihidroflavonol, 7 antocianidinas e 5 flavonóis incluindo a quercetina e a rutina e também dímeros e trímeros de procianidinas. A medição do FPS foi feita *in vitro*, recorrendo a um espectrofotómetro, e os resultados obtidos mostram que a amostra que incluiu base cosmética+filtros UV+extrato (formulação III) apresenta um FPS de 77 e um λ crítico de 380 nm ao tempo 0 de irradiação e mantém uma boa proteção, mesmo após 2 horas de irradiação, pois apresenta um FPS de 17 e um λ crítico de 377 nm, 2,5 vezes mais que o controlo, base cosmética+filtros UV (formulação I). Assim, a formulação III manteve o espectro de proteção após irradiação UV e mostrou um aumento do FPS na ordem dos 81%, quando comparado com a formulação I. A atividade antioxidante do extrato e da formulação também foi avaliada e associada ao aumento da eficiência fotoprotetora na presença do extrato. A combinação de todos os resultados permite concluir que o extrato tem potencial anti UV, existindo mesmo um efeito sinérgico entre os filtros UV utilizados e o extrato hidroetanólico ⁴⁵.

Outro trabalho do mesmo autor avalia a segurança e a eficácia do mesmo tipo de extrato, numa formulação de um protetor solar. Neste caso, o extrato foi obtido por percolação e derivou maioritariamente de cascas e sementes após produção do bagaço de uva, estando presente na concentração de 10% (m/m) numa emulsão óleo/água, formulação F. Neste estudo, o valor de FPS foi avaliado, quer *in vitro*, quer *in vivo*, sendo que os resultados *in vitro* mostram um valor de FPS de 16,33 antes da irradiação, sendo que o controlo, formulação E, apresenta um valor de FPS de 6. Antes da determinação *in vivo* do FPS, foram realizados testes para verificar as principais reações adversas que podiam ocorrer após aplicação do extrato e, como não se verificou nenhum tipo de reação adversa os extratos das formulações E e F foram

considerados seguros para uso tópico por Humanos. A determinação *in vivo* do FPS contou com a participação de 10 voluntários entre os 37 e os 61 anos, com fototipos de pele entre II e III, sendo que aplicaram 2,0 mg/cm² de formulação. Os principais resultados da determinação *in vivo* do FPS mostram que a formulação F com FPS de 12,3 foi 20,59% mais eficiente a proteger a pele contra a radiação UVB, pois a formulação E apresenta um FPS de 10,2. Assim, pode concluir-se que é necessário mais 21% de tempo para se sofrer um eritema, quando se aplica a formulação com o extrato na pele em comparação com o controlo. Por sua vez, o λ crítico e o fator de proteção UVA foram calculados *in vitro*, sendo que a formulação F mostrou um λ crítico maior que 370 nm, 379 nm no tempo 0 após exposição à radiação e 375 nm 2 horas após exposição e um fator de proteção UVA de 4,33, sendo maior que 1/3 do FPS, como exigido pela legislação. Em conclusão, este estudo mostra também um efeito sinérgico entre a formulação do protetor solar e o extrato e o autor sugere que o efeito antioxidante intrínseco que a formulação F possui pode diminuir os efeitos negativos da radiação UV na pele, como o eritema e o fotoenvelhecimento ⁴⁷.

Por último, destacar um outro estudo realizado com um extrato etanólico rico em flavonóides e que foi obtido das cascas de uva. Neste caso, a rutina foi usada como solução padrão para caracterizar o extrato, sendo que este continha 14,45 μ g/mL de rutina. A determinação *in vitro* do FPS mostrou que o extrato tinha um FPS de 18,56, um fator de proteção UVA de 3,17 e um λ crítico de 318 nm. Ademais, mostrou também ter capacidade antioxidante nos ensaios *in vitro* realizados. O extrato etanólico foi depois incorporado numa possível formulação óleo/água de um protetor solar numa concentração de 5% (m/m), continuando a apresentar um FPS de 18,56. Assim, os resultados mostram que este extrato etanólico possui FPS, mesmo quando formulado para ser um protetor solar ⁴⁸.

Nos subcapítulos seguintes serão abordados estudos feitos com a quercetina e a rutina, como principal flavonol da casca e sementes da uva.

5.1.2. Quercetina e Rutina

A quercetina (Figura 6, Anexo V) e a rutina (Figura 7, Anexo V) são dois compostos fenólicos pertencentes à classe dos flavonóis e com capacidade fotoprotetora. A quercetina apresenta propriedades antiapoptóticas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antioxidantes responsáveis por reduzir a produção de ERO e fotoprotetoras, através da absorção direta da radiação UV ⁴⁹. Por sua vez, a rutina é um derivado glicosídico da quercetina, representando a combinação da quercetina com o dissacarídeo rutinose. É conhecida pelas propriedades

intrínsecas de antioxidante, antialérgico, anti-inflamatório, vasoativo, antitumoral, antiviral, antibacteriano e antiprotozoário ⁵⁰. A sua capacidade de eliminar os radicais livres e sua estrutura química permitem que absorva radiação UV ⁵¹.

Choquenet, em 2008, decidiu estudar o potencial da quercetina e da rutina como compostos a incorporar em protetores solares, uma vez que já se sabia que os flavonóides tinham propriedades fotoprotetoras UVB quando presentes em diferentes plantas. Assim, cada molécula foi incorporada numa emulsão óleo/água com concentração de 10% (m/m) e o FPS foi calculado *in vitro*. Ao tempo 0, a emulsão com quercetina tinha um FPS de 4,52 e a emulsão com rutina apresentou um FPS de 4,72, valores similares aos apresentados pelo filtro UVB homosalato, filtro este aprovado na União Europeia. Após 2 horas, as emulsões continuaram a mostrar um FPS semelhante ao tempo 0, sendo por isso consideradas pelo autor como fotoestáveis. Por sua vez, quando associados com o filtro inorgânico dióxido de titânio, as novas emulsões apresentaram um FPS de cerca de 30. Em conclusão, este estudo mostra que a quercetina e a rutina têm comportamento semelhante naquela emulsão e apresentam um efeito sinérgico com o dióxido de titânio ⁵².

Um estudo de 2020 pretendeu avaliar o FPS de uma formulação de protetor solar após a incorporação da quercetina em nanopartículas. A concentração final de quercetina na formulação óleo/água foi de 0,06% (m/m) e o FPS foi avaliado *in vivo* em 10 voluntários saudáveis, entre os 18 e os 40 anos, com fototipos de pele II e III, sendo que os resultados mostraram que a formulação de nanopartículas lipídicas de quercetina aumentou o FPS *in vivo* quando comparado com o controlo, formulação sem nanopartículas, de 44 para 59. Ademais estudos *in vivo*, verificaram que a quercetina encapsulada melhorou as propriedades sensoriais e a hidratação da pele. Assim, o autor concluiu que a encapsulação do composto provocou um efeito sinérgico no FPS, uma vez que este aumentou sem aumentar a concentração de quercetina usada ⁴⁹.

Em 2018, surge na literatura o primeiro relato da determinação *in vivo* do FPS de uma formulação cosmética contendo rutina. Neste estudo, foi usado uma emulsão óleo/água, contendo 1% (m/m) de rutina, 3% (m/m) de avobenzona e 8% (m/m) de padimato-O. O ensaio *in vivo* contou com a participação de 10 voluntários saudáveis com fototipos entre I e III, sendo aplicado 2,0 mg/cm² de formulação a cada um. Os resultados obtidos mostram um aumento de cerca de 70% na fotoproteção, mesmo com a rutina em baixas concentrações, já que o FPS obtido foi de 12,4 *versus* FPS de 7,3 obtido com o controlo. Além disso, a rutina aumentou em mais de 40% a capacidade antioxidante da formulação, formulação esta considerada segura, pois não levou à manifestação de reações alérgicas ou irritantes nos testes de segurança

cutânea. A junção destes resultados levou o autor a concluir que a rutina é uma molécula bioativa eficaz e segura para ser usada em protetores solares ⁵⁰.

Outro estudo realizado avaliou os valores de FPS e a tolerância cutânea após a incorporação da rutina em nanopartículas de gelatina, na presença e na ausência de 3 filtros já aprovados. Assim, a formulação de protetor solar continha 40% (m/m) de nanopartículas de rutina e 3% (m/m) de avobenzona, 7,5% (m/m) de octinoxato e 8% (m/m) de padimato-O *versus* o controlo que continha as nanopartículas vazias e os 3 filtros. Os resultados da determinação *in vitro* do FPS mostram um aumento da ordem dos 48% quando a rutina é incorporada nas nanopartículas, FPS de 25,3 *versus* FPS de 19 do controlo e um λ crítico de aproximadamente 380 nm. Os testes de tolerância cutânea foram realizados *in vivo*, recorrendo a 12 voluntários saudáveis e de ambos os sexos, sendo que a formulação em estudo teve um bom desempenho. Estes resultados permitem concluir que existe um efeito sinérgico entre a rutina e os filtros estudados, podendo vir a ser uma boa alternativa para incorporar em protetores solares ⁵³.

5.1.3. *Moringa oleifera* Lam.

A *Moringa oleifera* Lam. é uma planta nativa das áreas sub-Himalaias da Índia, Paquistão, Bangladesh e Afeganistão e que, nos dias de hoje, pode crescer em áreas climáticas tropicais e subtropicais, principalmente no Oriente Médio, na África e no sul da Ásia ⁵⁴. Conhecida como “árvore da vida” ou “planta milagrosa”, é usada desde há muitos anos na medicina tradicional, não só por ser uma planta comestível, mas também devido às propriedades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, antiproliferativa, antiespasmódica, antiúlceras, hipocolesterolémica e hipoglicemiante que apresenta ^{54; 55}. É considerada uma fonte de ácidos fenólicos e flavonóides como o ácido ferúlico, a quercetina e a rutina ⁵⁵.

Baldisserotto estudou as propriedades fotoprotetoras de 3 extratos diferentes de folhas de *Moringa oleifera* Lam. um extrato hidroalcolico, um extrato metanólico e um extrato aquoso. A composição dos extratos foi determinada, sendo que todos os extratos continham ácido ferúlico, ácido elágico, ácido clorogénico e rutina e apenas o extrato hidroalcolico continha quercetina. A atividade antioxidante de cada extrato foi também avaliada e mostrou que todos tinham poder antioxidante. Depois, os extratos foram incorporados numa emulsão óleo/água, com concentração de 2 ou 4% (m/m), a fim de avaliar o FPS *in vitro* e a tolerância cutânea *in vivo*. Todas as formulações apresentaram valores de FPS, mas a formulação que mostrou melhor valor de FPS foi a formulação que continha 4% (m/m) do extrato aquoso, tendo obtido FPS de 2, λ crítico de 381 nm e fator de proteção UVA de 1,44. Este resultado permite afirmar que a formulação conseguiu absorver 50% da radiação. Além disso, todas as formulações foram

bem toleradas pelos 20 voluntários envolvidos nos ensaios *in vivo*, pois não foi reportado qualquer potencial irritante. Em conclusão, os 3 extratos mostraram possuir atividade antioxidante e propriedades de filtro UV, mesmo quando incorporados numa formulação ⁵⁴.

Outro trabalho mais recente do mesmo autor mostra que a combinação de 5% (m/m) de cada extrato com o filtro orgânico UVA, avobenzona, em 3 emulsões óleo/água é suficiente para aumentar a fotoestabilidade do filtro após irradiação. Este resultado mostra mais uma função interessante dos extratos de *Moringa oleifera* Lam. nos protetores solares, para além da sua capacidade intrínseca de FPS, já descrita ⁵⁵.

5.1.4. Ácido ferúlico

O ácido ferúlico (Figura 8, Anexo V) é um composto fenólico da classe dos ácidos fenólicos e da subclasse do ácido cinâmico presente em diversas fontes naturais ^{44; 56}. Apresenta inúmeras atividades, das quais se destacam, a ação antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, hipoglicemiante e também anticancerígeno ⁵⁶. A sua estrutura química justifica a sua acentuada atividade antioxidante e também a eficácia contra os efeitos nocivos da radiação UV, como eritema, fotoenvelhecimento e cancro de pele. ⁵⁶.

O potencial fotoprotetor do ácido ferúlico isolado também já foi determinado. Um estudo da literatura incorporou o composto na concentração de 1% (m/m) numa emulsão óleo/água que já continha 5% de 2,4,6-Trietililino-(p-carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina e 10% de 2,2'-(6-(4-Metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diil)bis(5-((2-ethylhexil)oxi)fenol)(bemotrizinol), 2 filtros solares aprovados na União Europeia. A avaliação do FPS foi feita *in vivo*, recorrendo a 10 voluntários saudáveis com fototipos de pele entre I e III. Os resultados obtidos mostraram um efeito sinérgico entre o ácido ferúlico e os protetores solares pois, o FPS aumentou cerca de 32% passando de um FPS de 19,7 para FPS de 26, na presença do composto de origem natural. Ademais, a segurança da formulação foi testada *in vivo* mostrando boa biocompatibilidade com a pele sem mostrar fototoxicidade ou fotossensibilidade. Os autores concluíram que o ácido ferúlico poderá ser um bioativo a incluir em protetores solares multifuncionais bioativos ⁵⁶.

Em resumo, pode afirmar-se que compostos fenólicos como ácidos fenólicos e flavonóis, quer em extratos ricos nestes compostos quer como compostos isolados, nomeadamente, a quercetina, a rutina e o ácido ferúlico, podem ser incorporados em formulações de protetores solares, não só devido à capacidade intrínseca de fotoproteção, mas também devido à sua capacidade antioxidante, aproveitada também para estabilizar este tipo de cosméticos.

5.2. Extratos e metabolitos com origem em espécies marinhas

Apesar de se saber que os organismos marinhos produzem muitos compostos bioativos e com grande complexidade estrutural, o ambiente marinho ainda representa uma fonte pouco explorada^{9; 10}. Entre os produtos marinhos naturais estudados, os aminoácidos do tipo micosporina (ATM) são os compostos fotoprotetores mais conhecidos⁹.

Os ATM são uma grande família de compostos naturais que, nos últimos tempos, têm atraído a atenção da comunidade científica e da indústria cosmética^{17; 57; 58}, principalmente como substituintes naturais dos filtros aprovados⁵⁹. Descobertos e identificados na década de 60, surgiram da necessidade de defesa natural dos organismos marinhos para neutralizar os efeitos adversos da exposição à radiação UV, desenvolvendo mecanismos fotoprotetores^{17; 59; 60}.

Estão amplamente distribuídos pelo meio ambiente, sendo sintetizados em fitoplâncton, bactérias marinhas heterotróficas, cianobactérias, micro e macroalgas, fungos e líquenes e identificados em esponjas, corais, estrelas, ouriços-do-mar e peixes, podendo ser adquiridos pela dieta ou via simbiose com os produtores^{17; 58; 59; 60}. As algas vermelhas são caracterizadas pela maior diversidade e concentração de ATM⁵⁸, enquanto que os principais compostos encontrados na maioria das espécies aquáticas são o shinorina, *porphyra-334* e palitina^{17; 58}. Moléculas deste tipo não são encontradas em plantas e vertebrados superiores, já que a proteção UV é fornecida pelos flavonóides e pela melanina, respetivamente^{58; 60}.

5.2.1. Algas marinhas

As algas marinhas são organismos macroscópicos, multicelulares, eucarióticos e fotossintéticos que pertencem ao Filo *Rhodophyta*, sendo por isso denominadas de algas vermelhas, consequência direta dos pigmentos fotossintéticos, ficobilinas e carotenóides que contêm e que lhes confere a cor vermelha. São organismos aquáticos com capacidade para produzir inúmeros metabolitos secundários com atividades biológicas para aplicações industriais diversificadas, incluindo compostos que absorvem radiação UV. Ademais, sabe-se que as algas vermelhas são mais resistentes aos raios UV do que as plantas terrestres⁶¹.

Um estudo de 2019 pretendeu avaliar o potencial cosmético e a biossegurança de 2 espécies de algas vermelhas. Assim, a capacidade fotoprotetora de dois extratos aquosos brutos de *Gracilariopsis longissima* e *Hydropuntia cornea*, em diferentes concentrações, foi calculado *in vitro*. Os maiores valores de FPS encontrados foram de 7,5 para o extrato de *Gracilariopsis longissima* e 4,8 para *Hydropuntia cornea*, na concentração de 13,9 mg de peso seco de algas por cm², sendo que ambos os extratos eram constituídos por 5 ATM: palitina, asterina-330, shinorina,

porphyra-334, e *palythinol*. Através da realização de vários estudos *in vitro*, com células humanas de queratinócitos e fibroblastos, os autores também mostraram que os extratos não apresentam citotoxicidade mas apresentam capacidade imunomoduladora e fotoprotetora. Em suma, foi possível concluir que as duas algas possuem bioativos interessantes para a indústria dos protetores solares ⁶².

5.2.2. Aminoácidos do tipo micosporina

Os compostos ATM são os metabolitos secundários mais comuns que podem ser encontrados em diversas espécies aquáticas, nomeadamente em espécies que habitam em ecossistemas com alta concentração de luz solar, como ambientes marinhos e de água doce, sendo que estes compostos têm o objetivo de proteger da radiação solar, devido à sua capacidade de absorver radiação UV ^{17; 58}.

Apresentam diversas atividades biológicas, das quais se destacam: fotoproteção, antioxidante, regulação osmótica, controlo da reprodução, proteção do ADN, anticancerígena, agentes cicatrizantes de feridas e antifotoenvelhecimento através da inibição da glicação de proteínas e inibição da atividade da colagenase ^{17; 57; 58; 59; 63}. No entanto, a capacidade fotoprotetora é a função mais importante, sendo conhecidos como “filtros solares microbianos”, já que, após absorção da radiação UV, dissipam o excesso de energia em energia térmica, que se dissipa no ambiente sem formar fotoprodutos reativos como ERO ^{17; 59}.

Vários fatores ambientais, como luz, temperatura, salinidade e nutrientes, influenciam o tipo e a concentração de ATM sendo que, a radiação UV é um dos fatores mais importantes que influencia a sua acumulação e resulta em mudanças nas suas estruturas ^{41; 60}. Assim, os raios UV funcionam como indutor forte para a biossíntese destes compostos, indo de encontro ao seu principal papel, a fotoproteção ⁶⁴.

A sua biossíntese ocorre pela via do chiquimato ou pela via das pentose fostato, sintetizando o precursor comum, o 4-desoxigadusol (Figura 9, Anexo V), base dos diferentes tipos de ATM ^{60; 63}. A falta de conhecimento sobre as vias de biossíntese envolvidas na produção dos ATM é apontada como uma das razões para a falta de uso generalizado destes na indústria de forma economicamente viável ⁶⁰. Apesar de serem sintetizados por organismos e terem baixo rendimento de extração destes recursos naturais, já se demonstrou que estes compostos podem ser sintetizados via leveduras, em aquacultura e também já foram produzidos análogos sintéticos, representando assim um novo caminho para a obtenção de agentes protetores solares ^{17; 63}. Uma melhor compreensão da sua estrutura-atividade poderá ajudar a alcançar o

desenvolvimento necessário e a comercialização de ATM ou de derivados produzidos por síntese química ⁵⁹.

Apresentam como principais características a mesma estrutura química, diferindo nos substituintes e/ou na presença de aminoácidos, sendo moléculas com baixo peso molecular, <400 Dalton, incolores, sem carga, solúveis em água e estáveis nas condições ambiente ^{17; 60}. Assim, os ATM podem ser constituídos por um anel ciclohexenona ou por um anel ciclohexenimina (Figura 10, Anexo V), sendo que a substituição do anel pela fração oxo ou fração imino determina o máximo de absorção do composto ⁵⁷. Além disso, esta estrutura do anel central pode ser substituída por resíduos de aminoácidos ou iminoálcoois ou outras modificações adicionais ⁵⁹. Por sua vez, são substituídos na posição C₂ por um metoxi, na posição C₃ por um grupo amino e na posição C₅ por um grupo hidroxil e por um grupo hidroximetil ⁵⁷. Estes compostos têm a capacidade de absorver radiação UVA e UVB, mas, dependendo do tipo de anel e de substituintes, apresentam espectros de absorção específicos, com picos de absorção entre os 268 e os 362 nm e absorvidade molar alta, entre os 124000 e os 58000 M⁻¹cm⁻¹, devendo ser combinados entre si para fornecerem um alargado espectro de fotoproteção ou, por outras palavras, cobrir grande parte da faixa espectral dos raios UV que atingem a superfície terrestre ^{41; 60}. Ademais, os ATM são considerados os compostos mais eficazes na natureza a absorver radiação UVA ⁵⁹.

Os ATM podem ser uma alternativa promissora e vir a competir com os filtros disponíveis no mercado atualmente ¹⁷.

Em 2017, um estudo avaliou o potencial do composto palitina um ATM isolado da alga vermelha *Chondrus yendoi*, como protetor dos danos induzidos por radiação UVA, nomeadamente como anticancerígeno e antienvhecimento. Para isso, foi isolado o composto e avaliado o seu potencial fotoprotetor em vários testes, incluindo a determinação *in vitro* do FPS. Foram preparadas 5 soluções do composto isolado em tampão fosfato com concentração de 0,3; 1; 5; 10 e 25% (m/v), sendo que o valor de FPS obtido foi 1,9; 3,4; 10,9; 17,9 e 30,2, respetivamente. Outros ensaios realizados *in vitro*, com células humanas HaCat, queratinócitos, mostraram que a molécula possui potencial antioxidante direto e/ou eliminação de radicais livres e inibe a expressão de genes associados à inflamação e evita o fotoenvhecimento. Perante os resultados, o autor afirma que a palitina mostrou ser efetiva como um fotoprotetor multifuncional, podendo vir a ser uma alternativa natural e biocompatível aos filtros aprovados ⁶⁵.

Outro estudo realizado por Coba mostrou a capacidade fotoprotetora de formulações de protetores solares contendo ATM isolados. Assim, da alga vermelha *Porphyra rosengurtii* foram isolados o composto *porphyra-334* e shinorina e do líquen marinho *Lichina pygmaea* foi isolado o composto *mycosporine-serinol*. Foram preparadas várias formulações, incluindo uma formulação com 4,1% (m/m) de *porphyra-334* e shinorina e 2,9% (m/m) de *mycosporine-serinol*, sendo que o FPS foi calculado *in vitro* e comparado com o controlo, uma formulação com os filtros químicos avobenzona e octinoxato na concentração 4,5 e 2,6% (m/m), respetivamente. Os resultados obtidos foram de 8,37 para a formulação com os ATM e de 9,54 para o controlo. O autor concluiu que a formulação de protetor solar com filtros naturais tem FPS comparável com a formulação com filtros artificiais, quando usados na mesma concentração. Ademais dados *in vitro* sugeriram que os ATM terão alto potencial de proteção contra os diversos efeitos nocivos da radiação solar. Assim, o autor sugere os ATM como compostos seguros e eficazes para usar em protetores solares, embora sejam precisos mais estudos ⁶⁶.

Após esta breve análise, é possível concluir que os ATM são excelentes candidatos para usar na indústria cosmética, não só pela sua capacidade fotoprotetora, uma das principais atividades, mas também devido as capacidades antioxidante, anti-inflamatória, antienvelhecimento e anticancerígena ^{58; 63}. Surgem assim como alternativa natural, eficiente, segura e ecológica aos filtros solares existentes, embora ainda não estejam aprovados como tal ^{57; 58; 63}.

5.3. Aplicações comerciais

Os ATM têm sido usados como ingredientes bioativos naturais em produtos cosméticos ⁶⁰. Atualmente, estão comercializadas no mercado dois ingredientes ativos à base de ATM: o *Helioguard*[™] 365, constituído pelo *porphyra-334*, pela shinorina e demais ATM incorporados em lipossomas e extraídos da alga vermelha *Porphyra umbilicalis* e o *Helionori*[®] constituído pelo *porphyra-334*, pela shinorina e pela palitina, extraídos também da mesma alga ^{60; 63}. Estes ingredientes conseguem proteger a pele dos raios UVA, no entanto, fornecem uma proteção mínima na faixa UVB, uma vez que têm absorção máxima aos 334 e 330 nm, respetivamente ^{41; 60; 63}. Ademais, o *Helioguard*[™] 365 já demonstrou, *in vitro*, capacidade para reduzir dano no ADN de fibroblastos induzido por radiação UV e, *in vivo*, em mulheres, conseguiu aumentar a firmeza e a suavidade da pele, diminuiu a profundidade das rugas, inibiu a peroxidação lipídica e aumentou o FPS de 7,2 para 8,2 quando presente na concentração de 2% ⁶⁷. No caso do *Helionori*[®], este também já demonstrou, *in vitro*, prevenir a formação de queimadura solar, o fotoenvelhecimento prematuro, reparar e proteger o ADN e proteger as

células e os seus componentes, como lipídios de membrana e ADN em queratinócitos e fibroblastos, do sol ⁶⁸.

Como evidenciado a seguir, já existem no mercado produtos que contêm estes ingredientes, todavia, apesar da sua capacidade de funcionar como filtro solar, a concentração nos produtos finais é baixa, tendo pouca influência nas alegações de FPS reivindicadas ^{60; 63}. A maioria dos filtros solares está presente nos protetores solares em concentrações entre os 0,5 e 10% (m/v) e os ATM apresentam uma concentração final nas formulações de 0,0005% ⁴¹.

Dos vários produtos comercializados, pode destacar-se, como exemplo, um creme de dia com FPS 50⁺, da marca *Ekseption*, sediada em Espanha, e que tem como ingredientes ativos o ácido ferúlico, o *Helioguard*[™] 365, a vitamina E e filtros solares. A marca reivindica que o creme oferece proteção UVA e UVB completa graças ao ácido ferúlico (UVB) e ao *Helioguard*[™] 365 (UVA), formando uma sinergia natural de proteção UV com os filtros UVA e UVB ⁶⁹.

5.4. Limitações dos estudos

De acordo com a literatura, vários extratos e moléculas de origem natural podem fornecer proteção solar contra os raios UV e fotoestabilidade aos protetores solares ¹. No entanto, importa ressaltar que a incorporação destes compostos naturais em cosméticos e protetores solares é um desafio, já que estes ativos podem interferir negativamente no desempenho da amostra por diminuição dos valores de FPS e podem conferir características funcionais desagradáveis às formulações ^{42; 43}. Ademais, os diferentes estudos utilizam diferentes métodos de investigação, de extração e de determinação do FPS, o que dificulta a comparação e a compreensão do potencial reivindicado *versus* o potencial real ¹.

Alguns dos estudos apresentados já realizam ensaios *in vivo*, em Humanos, mas, ainda assim, os estudos que incluem este tipo de ensaios são poucos e o número da amostra é reduzido. Isto deve-se ao facto de ser necessário requerer aprovação ética humana, suporte clínico e equipamento especializado, validado e seguro para uso em Humanos para testar a capacidade fotoprotetora dos compostos e extratos envolvidos, o que encarece bastante os estudos ⁶³.

Outro fator importante é o facto de ainda não terem sido estabelecidos efeitos colaterais do uso destes compostos como fotoprotetores ⁴³, ou seja, filtros solares “naturais” não quer dizer que são totalmente seguros para o ambiente marinho e para os Humanos, embora a probabilidade seja muito maior ¹.

6. Conclusão

A proteção diária do maior órgão do corpo humano, a pele, é fundamental para evitar todos os efeitos nocivos da radiação UV. Atualmente, existem filtros solares químicos e físicos que desempenham este papel, no entanto têm sido levantadas inúmeras questões acerca da sua segurança. Neste sentido, a indústria e a ciência têm procurado novos filtros solares, indo de encontro às novas tendências do mercado e dos consumidores que elegem preferencialmente substâncias de origem natural, teoricamente mais amigas da natureza e dos seres vivos.

Apesar de todos os extratos e compostos naturais identificados como fotoprotetores e com capacidade de absorver radiação UV, ainda existe um longo caminho nesta área, pois absorver radiação UV é condição necessária, mas não suficiente para ser um bom filtro solar. Para um composto de origem natural ser um potencial candidato a filtro solar deve possuir características essenciais como: capacidade de absorver radiação UV, fornecendo proteção de largo espectro, ou seja, deve ser capaz de absorver radiação UVA e UVB, mas também deve ser estável na presença de luz UV e não sofrer degradação ou decomposição após absorção deste tipo de radiação; idealmente deverá possuir alta eficácia mesmo em baixas concentrações; deve ser facilmente formulável, estável na formulação e ser cosmeticamente agradável para o consumidor e deve, obrigatoriamente, ser seguro sem causar efeitos adversos na pele e sem ser absorvido para a circulação sistêmica. Assim, um filtro de origem natural, à semelhança de outros compostos, deve seguir 3 etapas durante o seu desenvolvimento: extração e caracterização das propriedades dos extratos e dos compostos, quando aplicável, incluindo capacidade de absorção UV e FPS; avaliação *in vitro* de outras atividades como atividade antioxidante, antirradicalar, anti-inflamatória, entre outras, e, por fim, formulação do protetor solar e realização de novos ensaios de determinação de FPS *in vitro* e *in vivo*, em voluntários saudáveis. Ademais, um fator importante a trabalhar será a extração e, quando necessário, a purificação destes compostos, pois estes processos químicos não devem ser prejudiciais para o ambiente e também não devem ser responsáveis por aumentar o preço do produto final. Se se pretende que os protetores solares naturais cheguem a toda a população, devem ter um preço acessível.

Atualmente, ainda não existe na Europa aprovação de um filtro solar deste género. No entanto, a maioria dos estudos sugere que os produtos naturais podem ser promissores para usar como filtros solares em protetores solares biocompatíveis e podem representar uma abordagem alternativa e ecológica para proteger não só os seres humanos, contra danos à

pele induzidos por radiação UV, mas também o ambiente, da acumulação dos filtros atuais nos oceanos e nos seres vivos.

7. Bibliografia

1. RADICE, Matteo *et al.* - Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. **Fitoterapia**. ISSN 18736971. 114: (2016) 144–162. doi: 10.1016/j.fitote.2016.09.003.
2. PASSERON, T. *et al.* - Sunscreen photoprotection and vitamin D status. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 181:5 (2019) 916–931. doi: 10.1111/bjd.17992.
3. KRUTMANN, Jean *et al.* - Daily photoprotection to prevent photoaging. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**. ISSN 16000781. 37:6 (2021) 482–489. doi: 10.1111/phpp.12688.
4. COMISSÃO EUROPEIA - Regulamento (CE) N°1223/2009. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2009) 151.
5. COMISSÃO EUROPEIA - Recomendação da Comissão de 22 de Setembro de 2006. (2006) 39–43.
6. SANDER, Megan *et al.* - The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. **Canadian Medical Association Journal**. ISSN 0820-3946. 192:50 (2020) E1802–E1808. doi: 10.1503/cmaj.201085.
7. FIVENSON, David *et al.* - Sunscreens: UV filters to protect us: Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment. **International Journal of Women's Dermatology**. ISSN 23526475. 7:1 (2021) 45–69. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.08.008.
8. LEBARON, P. - UV filters and their impact on marine life: state of the science, data gaps, and next steps. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 0926-9959. 36:S6 (2022) 22–28. doi: 10.1111/jdv.18198.
9. JESUS, Ana *et al.* - UV Filters: Challenges and Prospects. **Pharmaceuticals**. ISSN 14248247. 15:3 (2022) 1–26. doi: 10.3390/ph15030263.
10. MILITO, Alfonsina; CASTELLANO, Immacolata; DAMIANI, Elisabetta - From sea to skin: Is there a future for natural photoprotectants? **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 19:7 (2021) 1–19. doi: 10.3390/md19070379.
11. FURUKAWA, Juliana Yuka *et al.* - Skin impacts from exposure to ultraviolet, visible, infrared, and artificial lights—a review. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**. ISSN 14764180. 23:1–2 (2021) 1–7. doi: 10.1080/14764172.2021.1950767.

12. HUDSON, Laura *et al.* - Individual and combined effects of the infrared, visible, and ultraviolet light components of solar radiation on damage biomarkers in human skin cells. **The FASEB Journal**. ISSN 0892-6638. 34:3 (2020) 3874–3883. doi: 10.1096/fj.201902351RR.
13. BACQUEVILLE, D. *et al.* - Formulation of a new broad-spectrum UVB + UVA and blue light SPF50+ sunscreen containing Phenylene Bis-Diphenyltriazine (TriAsorB), an innovative sun filter with unique optical properties. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 0926-9959. 36:S6 (2022) 29–37. doi: 10.1111/jdv.18196.
14. PAIVA, Juliana P. *et al.* - Insights and controversies on sunscreen safety. **Critical Reviews in Toxicology**. ISSN 1040-8444. 50:8 (2020) 707–723. doi: 10.1080/10408444.2020.1826899.
15. ALFREDSSON, Lars *et al.* - Insufficient sun exposure has become a real public health problem. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 17:14 (2020) 1–15. doi: 10.3390/ijerph17145014.
16. URBACH, Frederick - The historical aspects of sunscreens. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. ISSN 10111344. 64:2–3 (2001) 99–104. doi: 10.1016/S1011-1344(01)00202-0.
17. CHRAPUSTA, Ewelina *et al.* - Mycosporine-Like Amino Acids: Potential health and beauty ingredients. **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 15:10 (2017) 1–29. doi: 10.3390/md15100326.
18. SABZEVARI, Nina *et al.* - Sunscreens: UV filters to protect us: Part I: Changing regulations and choices for optimal sun protection. **International Journal of Women's Dermatology**. ISSN 23526475. 7:1 (2021) 28–44. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.05.017.
19. YOUNG, Antony R.; CLAVEAU, Joël; ROSSI, Ana Beatris - Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 76:3 (2017) S100–S109. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.038.
20. PELLACANI, G.; ARGENZIANO, G. - New insights from non-invasive imaging: from prospection of skin photodamages to training with mobile application. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 0926-9959. 36:S6 (2022) 38–50. doi: 10.1111/jdv.18197.
21. GEISLER, Amaris N. *et al.* - Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 84:5 (2021) 1233–1244. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.074.
22. GROMKOWSKA-KĘPKA, Krystyna Joanna *et al.* - The impact of ultraviolet radiation on

- skin photoaging — review of in vitro studies. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 14732165. 20:11 (2021) 3427–3431. doi: 10.1111/jocd.14033.
23. FITZPATRICK, Thomas B. - The Validity and Practicality of. **Archives of Dermatology**. 124: (1988) 869–871.
24. “**Todos os anos são diagnosticados cerca de 12 mil novos casos de cancro da pele, em Portugal**” - [Consult. 11 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.medis.pt/mais-medis/cancro/todos-os-anos-sao-diagnosticados-cerca-de-12-mil-novos-casos-de-cancro-da-pele-em-portugal/>
25. **Dermatologistas dizem que 90% das mortes por cancro de pele podem ser evitadas | Saúde | PÚBLICO** - [Consult. 11 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2021/05/17/impair/noticia/dermatologistas-90-mortes-cancro-pele-podem-evitadas-1962849>
26. LI, Heidi *et al.* - Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**. ISSN 12034754. 23:4 (2019) 357–369. doi: 10.1177/1203475419856611.
27. NOBRE, Joana - **Breve História da Cosmética**
28. MA, Yangmyung; YOO, Jinah - History of sunscreen: An updated view. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 1473-2130. 20:4 (2021) 1044–1049. doi: 10.1111/jocd.14004.
29. DRISSI, Madeeha; CARR, Emily; HOUSEWRIGHT, Chad - Sunscreen: a brief walk through history. **Baylor University Medical Center Proceedings**. ISSN 15253252. 35:1 (2022) 121–123. doi: 10.1080/08998280.2021.1966602.
30. URBACH, Frederick - The historical aspects of sunscreens. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. ISSN 10111344. 64:2–3 (2001) 99–104. doi: 10.1016/S1011-1344(01)00202-0.
31. **Benamôr Story – Benamôr 1925** - [Consult. 16 abr. 2023]. Disponível em: <https://benamor1925.com/pages/benamor-story>
32. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - Decreto-Lei N° 189/2008. **Diário da República**. 1ª série (2008).
33. CEFALI, Leticia Caramori *et al.* - Evaluation of In Vitro Solar Protection Factor (SPF), Antioxidant Activity, and Cell Viability of Mixed Vegetable Extracts from *Dermophandra mollis* Benth, *Ginkgo biloba* L., *Ruta graveolens* L., and *Vitis vinifera* L. **Plants**. ISSN 2223-7747. 8:11

(2019) 453. doi: 10.3390/plants8110453.

34. SCHNEIDER, Samantha L.; LIM, Henry W. - Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 80:1 (2019) 266–271. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.033.

35. MAO, Jason Feijian *et al.* - Assessment of human exposure to benzophenone-type UV filters: A review. **Environment International**. ISSN 18736750. 167:February (2022). doi: 10.1016/j.envint.2022.107405.

36. COMISSÃO EUROPEIA - Regulamento (UE) N° 2022/1176. (2022).

37. DRÉNO, B. *et al.* - Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 14683083. 33:S7 (2019) 34–46. doi: 10.1111/jdv.15943.

38. PETERSEN, Bibi; WULF, Hans Christian - Application of sunscreen - theory and reality. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**. ISSN 16000781. 30:2–3 (2014) 96–101. doi: 10.1111/phpp.12099.

39. **Radiation: Sun protection** - [Consult. 24 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-sun-protection>

40. LI, Liyan *et al.* - Natural products and extracts from plants as natural UV filters for sunscreens: A review. **Animal Models and Experimental Medicine**. ISSN 25762095. June (2022) 1–13. doi: 10.1002/ame2.12295.

41. LAWRENCE, Karl P.; LONG, Paul F.; YOUNG, Antony R. - Mycosporine-Like Amino Acids for Skin Photoprotection. **Current Medicinal Chemistry**. ISSN 09298673. 25:40 (2017) 5512–5527. doi: 10.2174/0929867324666170529124237.

42. MOROCHO-JÁCOME, Ana Lucía *et al.* - In vivo SPF from multifunctional sunscreen systems developed with natural compounds—A review. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 14732165. 20:3 (2021) 729–737. doi: 10.1111/jocd.13609.

43. HE, Hailun *et al.* - Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 134:October 2020 (2021). doi: 10.1016/j.biopha.2020.111161.

44. PROENÇA DA CUNHA, A. - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª Edição ed. [S.l.] : 2006, 2006. ISBN 978-972-31-1142-2.

45. HUBNER, Alexandra *et al.* - The synergistic behavior of antioxidant phenolic compounds

- obtained from winemaking waste's valorization, increased the efficacy of a sunscreen system. **Antioxidants**. ISSN 20763921. 8:11 (2019). doi: 10.3390/antiox8110530.
46. **Descubra a história da marca | CAUDALIE®** - [Consult. 25 jun. 2023]. Disponível em: <https://pt.caudalie.com/a-marca/a-nossa-historia>
47. HÜBNER, Alexandra A. *et al.* - Safety and photoprotective efficacy of a sunscreen system based on grape pomace (*Vitis vinifera* L.) phenolics from winemaking. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 12:12 (2020) 1–22. doi: 10.3390/pharmaceutics12121148.
48. CEFALI, Leticia Caramori *et al.* - In vitro solar protection factor, antioxidant activity, and stability of a topical formulation containing Benitaka grape (*Vitis vinifera* L.) peel extract. **Natural Product Research**. ISSN 14786427. 34:18 (2020) 2677–2682. doi: 10.1080/14786419.2018.1550758.
49. FELIPPIM, Elisa C.; MARCATO, Priscyla D.; MAIA CAMPOS, Patrícia Maria Berardo Gonçalves - Development of Photoprotective Formulations Containing Nanostructured Lipid Carriers: Sun Protection Factor, Physical-Mechanical and Sensorial Properties. **AAPS PharmSciTech**. ISSN 15309932. 21:8 (2020) 1–14. doi: 10.1208/s12249-020-01858-y.
50. TOMAZELLI, Leticia Costa *et al.* - SPF enhancement provided by rutin in a multifunctional sunscreen. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 552:1–2 (2018) 401–406. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.015.
51. OLIVEIRA, Camila Areias DE *et al.* - Safety and efficacy evaluation of gelatin-based nanoparticles associated with UV filters. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. ISSN 18734367. 140 (2016) 531–537. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.11.031.
52. CHOQUENET, Benjamin *et al.* - Quercetin and rutin as potential sunscreen agents: Determination of efficacy by an in vitro method. **Journal of Natural Products**. ISSN 01633864. 71:6 (2008) 1117–1118. doi: 10.1021/np7007297.
53. OLIVEIRA, Camila Areias De *et al.* - Cutaneous biocompatible rutin-loaded gelatin-based nanoparticles increase the SPF of the association of UVA and UVB filters. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 18790720. 81 (2016) 1–9. doi: 10.1016/j.ejps.2015.09.016.
54. BALDISSEROTTO, Anna *et al.* - Moringa oleifera leaf extracts as multifunctional ingredients for “natural and organic” sunscreens and photoprotective preparations. **Molecules**. ISSN 14203049. 23:3 (2018). doi: 10.3390/molecules23030664.
55. BALDISSEROTTO, Anna *et al.* - Multifunctional Profiling of Moringa oleifera Leaf Extracts

for Topical Application: A Comparative Study of Different Collection Time. **Antioxidants**. ISSN 20763921. 12:2 (2023). doi: 10.3390/antiox12020411.

56. PERES, Daniela D. Almeida. *et al.* - Ferulic acid photoprotective properties in association with UV filters: multifunctional sunscreen with improved SPF and UVA-PF. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. ISSN 18732682. 185:May (2018) 46–49. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.05.026.

57. SINGH, Anjali *et al.* - Exploring mycosporine-like amino acids (Maas) as safe and natural protective agents against UV-induced skin damage. **Antioxidants**. ISSN 20763921. 10:5 (2021). doi: 10.3390/antiox10050683.

58. ROSIC, Nedeljka N. - Mycosporine-like amino acids: Making the foundation for organic personalised sunscreens. **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 17:11 (2019) 1–17. doi: 10.3390/md17110638.

59. KAGEYAMA, Hakuto; WADITEE-SIRISATTHA, Rungaroon - Antioxidative, anti-inflammatory, and anti-aging properties of mycosporine-like amino acids: Molecular and cellular mechanisms in the protection of skin-aging. **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 17:4 (2019). doi: 10.3390/md17040222.

60. GERALDES, Vanessa; PINTO, Ernani - Mycosporine-Like Amino Acids (MAAs): Biology, Chemistry and Identification Features. **Pharmaceuticals**. ISSN 1424-8247. 14:1 (2021) 63. doi: 10.3390/ph14010063.

61. KASANAHA, Noer *et al.* - Rhodophyta as Potential Sources of Photoprotectants, Antiphotoaging Compounds, and Hydrogels for Cosmeceutical Application. **Molecules**. ISSN 14203049. 27:22 (2022). doi: 10.3390/molecules27227788.

62. ÁLVAREZ-GÓMEZ, Félix *et al.* - UV photoprotection, cytotoxicity and immunology capacity of red algae extracts. **Molecules**. ISSN 14203049. 24:2 (2019) 1–16. doi: 10.3390/molecules24020341.

63. ROSIC, Nedeljka *et al.* - Exploring Mycosporine-like Amino Acid UV-Absorbing Natural Products for a New Generation of Environmentally Friendly Sunscreens. **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 21:4 (2023). doi: 10.3390/md21040253.

64. OREN, Aharon; GUNDE-CIMERMAN, Nina - Mycosporines and mycosporine-like amino acids: UV protectants or multipurpose secondary metabolites? **FEMS Microbiology Letters**. ISSN 03781097. 269:1 (2007) 1–10. doi: 10.1111/j.1574-6968.2007.00650.x.

65. LAWRENCE, K. P. *et al.* - Molecular photoprotection of human keratinocytes in vitro

by the naturally occurring mycosporine-like amino acid palythine. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 178:6 (2018) 1353–1363. doi: 10.1111/bjd.16125.

66. LA COBA, Francisca DE *et al.* - UVA and UVB Photoprotective capabilities of topical formulations containing mycosporine-like amino acids (maas) through different biological effective protection factors (BEPFs). **Marine Drugs**. ISSN 16603397. 17:1 (2019). doi: 10.3390/md17010055.

67. **Helioguard™ 365 | Mibelle Biochemistry** - [Consult. 2 jul. 2023]. Disponível em: <https://mibellebiochemistry.com/helioguardtm-365>

68. **HELIONORI® - GELYMA** - [Consult. 2 jul. 2023]. Disponível em: <http://www.gelyma.com/helionori.html>

69. **All day shield** - [Consult. 5 jul. 2023]. Disponível em: <https://ekseption.org/products/all-day-shield/>

8. Anexos

Anexo I

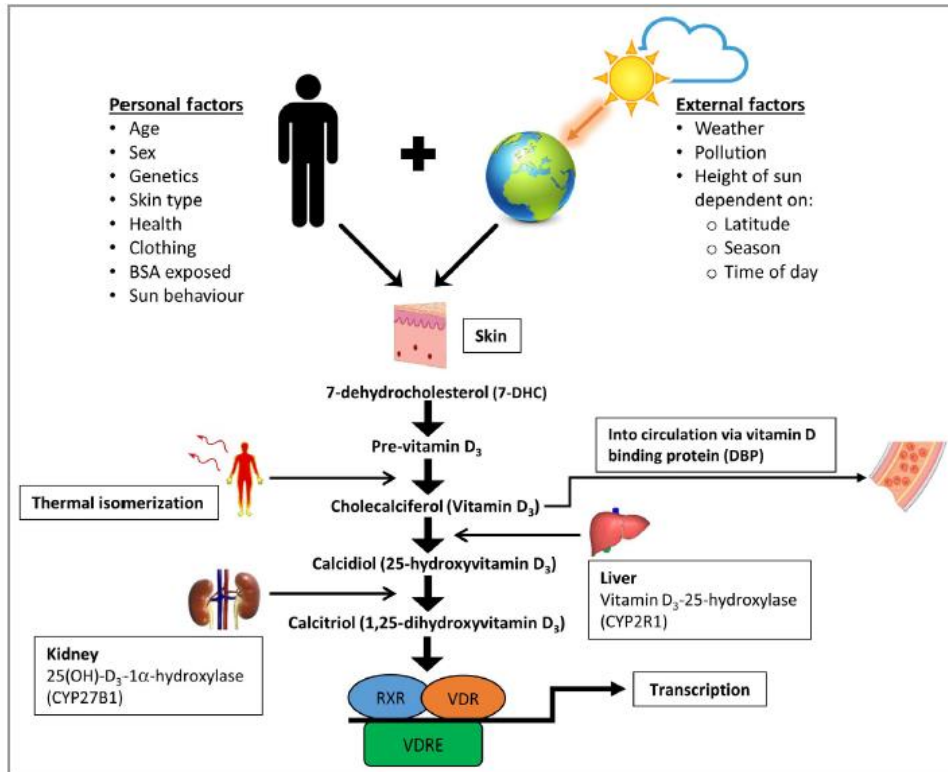


Figura 1 - Representação esquemática das reações de síntese da vitamina D. (Adaptado de: Radice et al.)².



Figura 2 - Publicidade ao primeiro protetor solar português, o Bronzaline, em 1939. (Adaptado de: Benamôr)³¹, consultado em 16/04/2023.

Anexo II

Tabela I - Filtros UV aprovados na Europa e em Portugal e respetivas denominações e concentrações máximas autorizadas. (Adaptado do anexo VI - Lista dos filtros para radiações ultravioletas autorizados nos produtos cosméticos do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos) ⁴.

Tipos de Filtros	Substância		Concentração Máxima Autorizada
	Denominação Química	Denominação no glossário comum de ingredientes	
Filtros Físicos	Dióxido de Titânio	Titanium Dioxide e Titanium Dioxide (nano)	25%
	Óxido de Zinco	Óxido de Zinco e óxido de zinco (nano)	25%
Filtros Químicos	Metil sulfato de N,N,N- -trimetil-4-(2-oxoborn-3- -ilidenometil)anilínio	Camphor Benzalkonium Methosulfate	6%
	Homosalato (éster 3,3,5- -trimetilciclohexílico do ácido 2-hidroxibenzoico)	Homosalate	7,34%
	2-hidroxi-4- metoxibenzofenona/oxibenzona	Benzophenone-3	6%; 2,2%; 0,5%
	Ácido 2-fenil-benzimidazol-5-sulfónico (ensulizol) e seus sais de potássio, de sódio e de trietanolamina	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	8% (em ácido)
	Ácido 3,3'-(1,4-fenilenodimetileno)bis[7,7-dimetil-2-oxobicyclo- -(2.2.1)hept-1- ilmetanossulfónico] (ecamsul) e respectivos sais	Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid	10% (em ácido)
	1-(4-terc-Butilfenil)-3- -(4-metoxifenil)propano- -1,3-diona (Avobenzona)	Butyl Methoxydibenzoylmethane	5%
	Ácido alfa-(2-oxoborn- -3-ilideno)-t olueno-4- -sulfónico e respectivos sais	Benzylidene Camphor Sulfonic Acid	6% (em ácido)
	2-Ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo/Octocrylene	Octocrylene	9%; 10%
	Polímero de N-((2 e 4)- -(2-oxoborn-3-ilideno)metil]benzil]acrilamida	Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor	6%
	4-Metoxicinamato de 2- -etil-hexilo (octinoxato)	Ethylhexyl Methoxycinnamate	10%
	4-Aminobenzoato de etilo etoxilado	PEG-25 PABA	10%
	4-Metoxicinamato de isopentilo (p-metoxicinamato de isoamilo) (Amiloxato)	Isoamyl p-Methoxycinnamate	10%
	2,4,6-Trianiilino-(p-carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)- -1,3,5-triazina	Ethylhexyl Triazone	5%
	2-(2H-Benzotriazol-2- -il)-4-metil-6-(2-metil-3- -(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi)-di-siloxanil)propil)fenol (drometrizole-trissiloxano)	Drometrizole Trissiloxane	15%
	Éster bis(2-etil-hexílico) do ácido 4,4-((6-((4- -(((1,1-dimetiletil)amino)carbonil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2,4- -diil)diimino)bis-benzóico (iscotrizinol (USAN))	Diethylhexyl Butamido Triazone	10%
3-(4-Metilbenzilideno)- -d-l-cânfora (4-Metilbenzilideno-cânfora) (enzacameno)	4-Methylbenzylidene Camphor	4%	

Salicilato de 2-etilhexilo (salicilato de octilo) (octissalato)	Ethylhexyl Salicylate	5%
4-(Dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo (octildimetil-PABA) (padimato-O (USAN:BAN))	Ethylhexyl Dimethyl PABA	8%
Ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfônico (Benzofenona-5) e seu sal de sódio (sulisobenzona)	Benzophenone-4, Benzophenone-5	5% em ácido
2,2'-Metileno-bis(6-(2H- benzotriazol-2-il)-4- -(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (bisoctrizol)	Metileno Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol e Metileno Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol (nano)	10%
Sal sódico do ácido 2,2'-bis(1,4-fenileno)-1H- benzimidazole-4,6-dissulfônico (bisdisulizol dissódico (USAN))	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	10% (em ácido)
2,2'-(6-(4-Metoxifenil)- -1,3,5-triazina-2,4- -diil)bis(5-((2-etilhexil)oxi)fenol)(bemotrizinol)	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine	10%
Dimethicodietilbenzalmalonato	Polysilicone-15	10%
Éster hexílico do ácido 2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenzoil]-benzoico	Diethylamino Hydroxy benzoyl Hexyl Benzoate	10%
2,4,6-Tris[1,1'-bifenil]- -4-il-1,3,5-triazina, incluindo o nanomaterial	Tris-biphenyl triazine Tris-biphenyl triazine (nano)	10%
3,3'-(1,4-Fenileno)bis(5,6-difenil-1,2,4- -triazina)	Phenylene Bis-Diphenyltriazine	5%
(2Z)-2-ciano-2-[3-(3- -metoxipropilamino)ciclo-hex-2-en-1-ilideno]acetato de 2-etoxietilo	Methoxypropylamino Cyclohexenylidene Ethoxyethylcyanoacetate	3%
1,1'-(1,4-piperazinadi- -il)bis[1-[2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenzoil]fenil]-metanona	Bis-(Diethylaminohydroxybenzoyl Benzoyl) Piperazine e Bis-(Diethylaminohydroxybenzoyl Benzoyl) Piperazine (nano)	10%

Anexo III

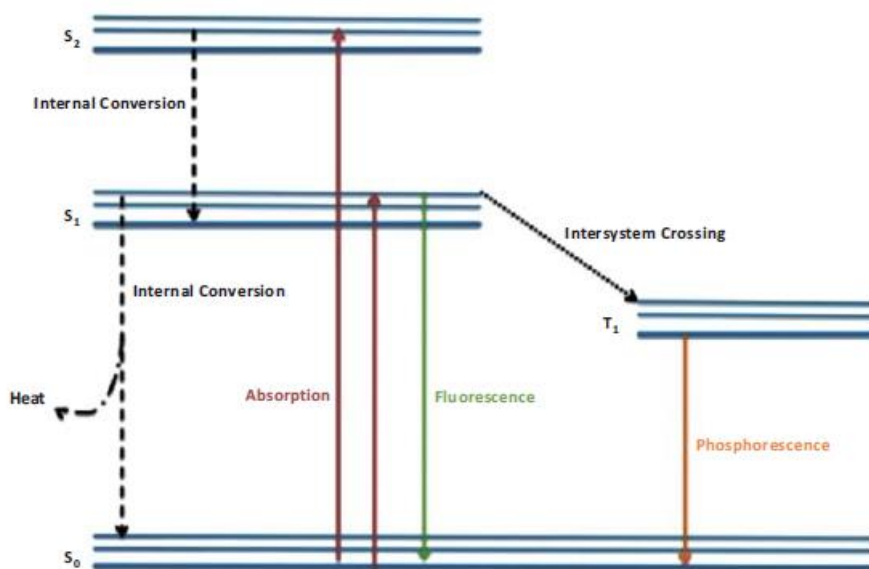


Figura 3 - Após absorção de energia, os elétrons são excitados para um estado de maior energia, estado excitado singleto. Depois, retornam ao estado fundamental, emitindo o excesso de energia, que pode ocorrer por vários processos diferentes ilustrados na figura. O processo mais comum é dissipar a energia, retornando a molécula excitada ao estado fundamental, por conversão interna, levando à dissipação por calor ou isomerização reversível. No entanto, quando não é possível, a energia restante pode ser convertida em fótons com fluorescência, correspondendo à diferença de energia entre os dois níveis. Esta energia pode ser emitida na região visível, IV ou UV de onda longa. Por meio do cruzamento intersistemas, o estado excitado singleto pode passar para o estado tripleto, levando a reações de fosforescência ou fotossensibilização. Estas reações podem resultar na transferência do excesso de energia para moléculas de oxigênio, formando ERO, ou causar a quebra de ligações. Este processo é altamente indesejável para um filtro solar, porque estas moléculas precisam de ser estáveis o suficiente para evitar mais danos, em vez de aumentá-los. (Adaptado de: Lawrence *et al.*)⁴¹.

Anexo IV

Tabela 2 - Exemplos de extratos e metabolitos de origem marinha e terrestre, que já demonstraram ter FPS. Esta tabela compila a informação presente nas revisões de He *et al.*, Jesus *et al.*, Li *et al.* e Morocho-Jácome *et al.* 9; 40; 42; 43.

Espécie	Extrato	Constituintes maioritários	Concentração	SPF	Ref.
Origem Marinha					
<i>Gracilariopsis longissima</i>	Extrato de Algas	Aminoácidos do tipo micosporina	13,9 mg/cm ²	4,8	43
<i>Hydropuntia cornea</i>	Extrato de Algas	Aminoácidos do tipo micosporina	13,9 mg/cm ²	7,5	43
Origem Terrestre					
<i>Acacia catechu</i>	Extrato etanólico do cerne	-	-	24-30	9
<i>Achillea biebersteinii</i>	-	Ácido clorogénico, ácido cafeico, cinarina, Ácido quínico, kaempferol, jacedina e axillarina	5%	11,67	40
<i>Achillea millefolium</i> yarrow	-	Ácido quínico, ácido 5-cafeoilquínico (CQA), 3-CQA, 4-CQA, axillarina, jacedina, kaempferol e cinarina	5%	14,04	40
<i>Aloe vera</i>	Extrato liofilizado	Compostos polifenólicos	4 mg/mL	1,29–3,49	43
	Extrato metanólico			1,37–9,97	
<i>Alpinia galanga</i>	Extrato etanólico	Flavonóides, fenóis e terpenóides	-	15,1	9
<i>Baccharis antioquiensis</i>	Extratos de folhas	-	10%	9,1 ± 0,1	43
	-	Antocianinas	-	4,73	40
<i>Buddleja scordioides</i>	Extrato	Verbascosido	-	24 ± 0,7	43
<i>Calea fruticosa</i>	-	Apigenina dimetil éter, budleina A, quercetina, e cichoriina	-	13,79	40
<i>Calendula officinalis</i>	Óleo essencial de calêndula extraído por hidrodestilação de flores	-	0,1%	8,36	43
<i>Camellia sinensis</i>	Extrato etanólico do chá verde	Resveratrol	-	14,59	9
<i>Campomanesia</i>	-	Miritrina, miricetina, cardamonina, Ácido valónico, ácido gálgico miricitrina, rutina, quercetina e derivados e ácido quínico	-	5,58	40
<i>Capnophyllum peregrinum</i>	Extrato	Compostos fenólicos e flavonóides	2 mg/mL	35,21 ± 0,18	43
<i>Cecropia obtusa</i> da Amazônia	Extrato etanólico das folhas	Polifenóis	-	16	9
<i>Coffea arabica</i>	Grãos	Ácido lorigénico	0,04 mg/mL	16,6 ± 0,7	43
<i>Crataegus pentagyna</i>	Extrato ultrasónico	Compostos fenólicos	16,26%	24,47	43
<i>Crocus sativus</i>	Flores	Safranal	0,01%	6,6	43
<i>Curcuma longa</i>	Extrato etanólico	Flavonóides, fenóis e terpenóides	-	18,2	9

<i>Dalbergia ecastaphyllum</i>	-	Ácido cafeico, catequina, epicatequina, naringina, ácido protocatecuico, quercetina, rutina, ácido sinápico, ácido vanílico, ácido β -resorcilico	-	45	40
<i>Dirmophandra gardneriana</i>	Extrato	-	0,2 mg/mL	20,12	43
<i>Dirmophandra mollis</i>	-	Ácido cafeico, catequina, epicatequina, naringina, ácido protocatecuico, quercetina, rutina, ácido sinápico, ácido vanílico, ácido β -resorcilico	-	4,96	40
<i>Elaeagnus angustifolia</i>	Extrato Purificado	-	6%	16,03 \pm 0,12	43
<i>Ginkgo biloba</i>	-	Quercetina e rutina	-	7,06	40
<i>Helianthus annuus</i>	Óleo da semente	Ácido linoleico e ácido oleico	1-3%	7,077	43
<i>Hibiscus roseus</i>	-	Derivados do ácido hidroxicinâmico, flavonóides, derivados da catequina, dihidrochalconas, antocianinas	-	2,6	40
<i>Hylocereus polyrhizus</i>	Extrato da casca	Ácidos fenólicos e flavonóides	1,00 mg/mL	35,02 \pm 0,39	43
	-	Rutina, ácidos fenólicos (ácido gálico e ácido sinápico) e vitamina B ₂	-	35,02	40
<i>Ipomoea mauritiana</i>	-	Ácido gálico, ácido sinápico e vitamina B ₂	-	11,3	40
<i>Juglans regia</i>	-	3,7-Dimetil-1,6-octadieno, ácido pentadecanoico, éster etílico, ácido hexadecenoico, ácido palmítico, ácido 10-octadecenoico, ácido erúico e outros em menor quantidade	-	8,8	40
<i>Lasallia pustulata</i>	Extrato 1:1 de diclorometano/acetona	Metabolitos liquénicos (ácido girofórico)	-	5,03	9
Várias espécies de <i>Lippia</i> (<i>L. brasiliensis</i> , <i>L. rotundifolia</i> , <i>L. rubella</i> e <i>L. sericea</i>)	Extrato etanólico	Fenóis e flavonóides	10% extrato	1,7-7,6	9
<i>Lippia microphylla</i>	Extrato	-	0,2 mg/mL	26,82	43
<i>Lippia sericea</i>	Extrato etanólico	-	10% extrato	7,5	42
<i>Malaxis acuminata</i>	Extrato metanólico de caules	Compostos polifenólicos e flavonóides	250 μ g/mL	23,78 \pm 0,09	43
	Extrato metanólico de folhas			29,00 \pm 0,04	
<i>Mentha x villosa</i>	-	Ácido rosmarínico	-	13,73	40
<i>Moringa oleifera</i>	Folhas	-	2-4%	2	43
	Extrato aquoso	Rutina, quercetina, ácido elágico, ácido clorogénico, ácido ferúlico	4%	2,01	40

<i>Olive</i>	Extrato etanólico comercial de folhas	20% de oleuropeína	-	22	9
<i>Pelargonium graveolens</i>	Óleo essencial de gerânio extraído por hidrodestilação de folhas	-	0,1%	6,45	43
<i>Plectranthus amboinicus</i>	-	Ácido rosmarínico,	-	14,79	40
<i>Pothomorphe umbellata</i>	Extrato da raiz	4-nerolidilcatecol	0,1%	3,35 ± 0,02	43
<i>Ruta graveolens</i>	-	Quercetina e rutina	-	5,34	40
<i>Schinopsis brasiliensis</i>	Extrato	Taninos e flavonoides	5 mg/L	0.21 ± 0.01	43
			25 mg/L	1.35 ± 0.05	
			50 mg/L	2.98 ± 0.27	
			100 mg/L	6.27 ± 0.69	
<i>Schinus terebinthifolius</i>	Extrato de aroeira	Compostos fenólicos	50 µg/mL	6,895 ± 0,276	43
<i>Scutellaria radix</i>	Extrato da raiz – fração de butanol	Baicalina e balcaleina	5%	22,7	40
<i>Sphaeranthus indicus</i>	Extrato florar	-	10 mg/mL	3,85 ± 0,12	43
<i>Vitis vinifera</i>	Extrato hidroetanólico	Flavonóides, compostos fenólicos, procianidinas, entre outros	-	20-76	9
	-	Quercetina e rutina	-	3,17	40

Anexo V

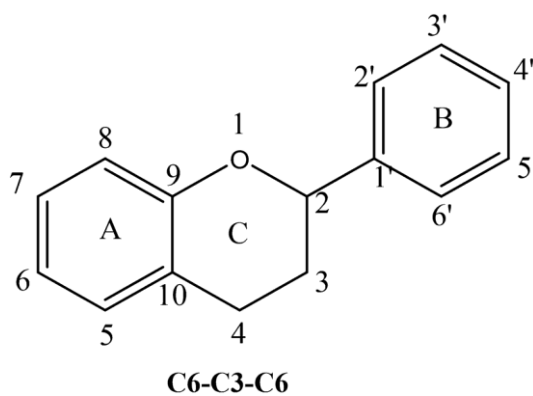


Figura 4 - Estrutura molecular do esqueleto dos flavonóides.

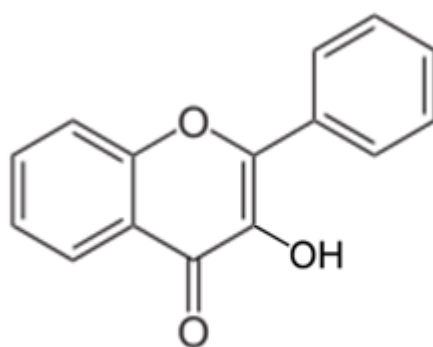


Figura 5 - Estrutura molecular do esqueleto dos flavonóis.

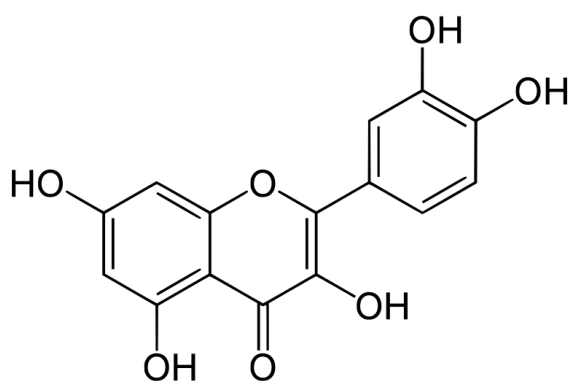


Figura 6 - Estrutura molecular da quercetina.

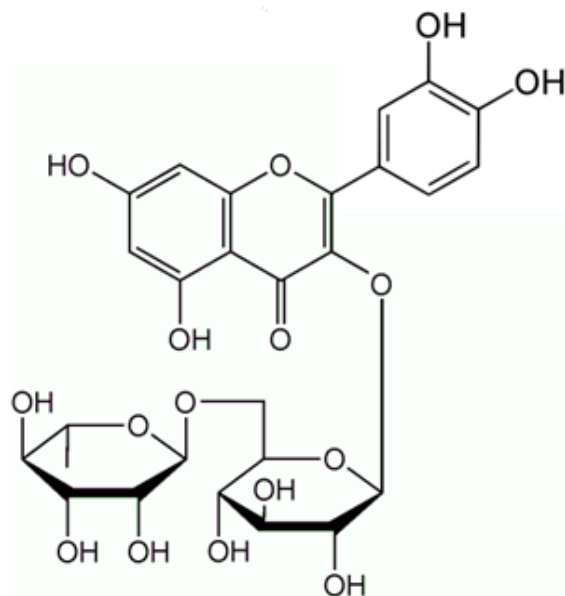


Figura 7 - Estrutura molecular da rutina.

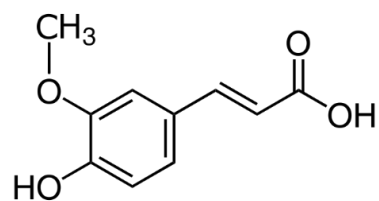


Figura 8 - Estrutura molecular do ácido ferúlico.

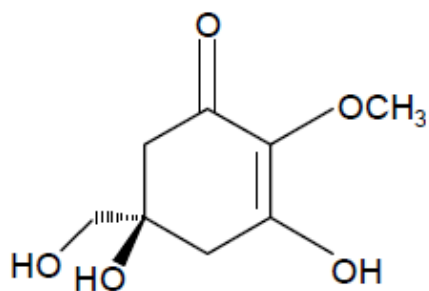


Figura 9 - Estrutura molecular do 4-desoxigadusol.

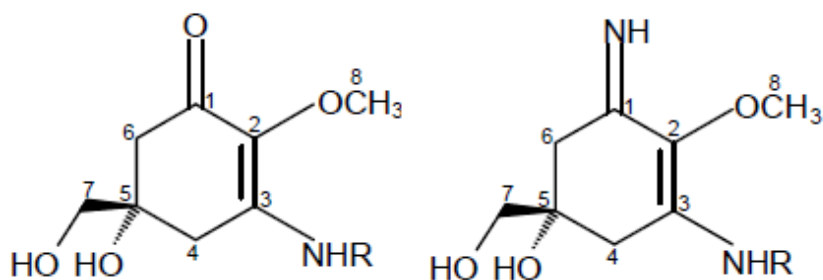


Figura 10 - Estrutura molecular do anel de ciclohexenona, à esquerda, e do anel de ciclohexenimina, à direita.