



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ricardo António Rodrigues Manso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem convencional e dispositivos médicos usados no tratamento da acne vulgar”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, da Dra. Alexandra Miranda e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

1 2



9 0

UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ricardo António Rodrigues Manso

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem convencional e dispositivos médicos usados no tratamento da acne vulgar”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, da Dra. Alexandra Miranda e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Ricardo António Rodrigues Manso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016222967, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Abordagem convencional e dispositivos médicos usados no tratamento da acne vulgar” 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, 16 de setembro de 2021.

Ricardo António Rodrigues Manso

(Ricardo António Rodrigues Manso)

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor João Canotilho, pela disponibilidade e orientação.
À equipa da Farmácia Rodrigues da Silva, pelo caloroso acolhimento, acompanhamento e ensinamentos transmitidos.
A toda a equipa do departamento de Assuntos Regulamentares dos Laboratórios Basi, pela oportunidade, apoio e conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais, pelo amor e dedicação.
Tudo o que sou hoje deve-se, sem dúvida, a vocês e, por isso,
um obrigado nunca será suficiente.

A toda a minha família, por ser o meu porto seguro.

Aos meus amigos de Castelo Branco, por me acompanharem há já tantos anos.
A minha vida sem vocês não seria a mesma.

A todas as pessoas que conheci em Coimbra, sem exceção.
Aos meus padrinhos e afilhados, pelos valores transmitidos e amizade.
Aos meus colegas de casa, por terem feito da casa onde vivi um lar.
Aos amigos mais próximos que Coimbra me trouxe, aos cabides, a elas e aos mexericos.
Obrigado por terem tornado o meu percurso nesta cidade tão especial.
Levar-vos-ei comigo para sempre.

Ao BayerMeDeus, por ter sido o melhor carro da Queima, sem nunca ter saído à rua.

À Imperial TAFFUC, pelas amizades que criei e inúmeros momentos vividos.

Ao NEF/AAC, pelo desafio e superação pessoal que me proporcionou.

A Coimbra, por me ter feito sonhar!

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1. Pontos Fortes	9
2.1.1. Localização e utentes.....	9
2.1.2. Acolhimento e integração na equipa.....	10
2.1.3. Importância da retaguarda da farmácia.....	10
2.1.4. Dermofarmácia e cosmética	11
2.1.5. Novo módulo de atendimento do <i>SIFARMA</i> ®	11
2.2. Pontos Fracos	12
2.2.1. Preparação de manipulados.....	12
2.2.2. Interpretação de receitas manuais.....	12
2.3. Oportunidades.....	13
2.3.1. Formação contínua.....	13
2.3.2. Heterogeneidade de utentes.....	13
2.4. Ameaças	14
2.4.1. Uso irresponsável do Medicamento.....	14
2.4.2. Pandemia por SARS-CoV-2.....	15
3. Casos Práticos.....	16
4. Considerações Finais	18
Referências Bibliográficas.....	19

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas	21
1. Introdução.....	22
2. Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	23
3. Análise SWOT	24
3.1. Pontos Fortes	24
3.1.1. Formações de integração.....	24
3.1.2. Diversidade de tarefas realizadas.....	25
3.1.3. Autonomia na realização das tarefas.....	26
3.1.4. Desenvolvimento do inglês e espanhol	27
3.2. Pontos Fracos	27
3.2.1. Variabilidade no volume de trabalho.....	27
3.3. Oportunidades.....	28
3.3.1. Aplicação de conhecimentos à realidade profissional	28
3.3.2. Contacto com diferentes áreas dos AR.....	28
3.4. Ameaças	28
3.4.1. Estágio de carácter opcional	28
4. Considerações Finais	30
Referências Bibliográficas.....	31

PARTE III - MONOGRAFIA “Abordagem convencional e dispositivos médicos usados no tratamento da acne vulgar”

Lista de Abreviaturas	33
Resumo	34
Abstract	35
1. Introdução.....	36
2. Epidemiologia.....	37
3. Fisiopatologia	38
3.1. Fatores-chave no desenvolvimento da acne vulgar	38
3.2. Apresentação clínica da acne vulgar e classificação.....	39
3.3. Fatores agravantes da acne	40
4. Tratamentos convencionais.....	42
4.1. Tratamento tópico.....	42
4.1.1. Retinoides.....	42
4.1.2. Antibióticos tópicos	43
4.1.3. Peróxido de benzoílo	43
4.1.4. Ácido azelaico.....	43
4.1.5. Combinações fixas.....	43
4.2. Tratamento sistêmico	44
4.2.1. Antibióticos orais.....	44
4.2.2. Terapia hormonal	45
4.2.3. Retinoides orais (isotretinoína)	46
4.3. Algoritmo terapêutico	47
5. Dispositivos médicos	49
5.1. Definição	49
5.2. Classificação	50
5.3. Alguns dispositivos médicos usados no tratamento da acne	50
5.3.1. Tratamentos à base de luz.....	50
5.3.1.1. Dispositivos que destroem a bactéria <i>Cutibacterium acnes</i>	51
5.3.1.2. Dispositivos que destroem a glândula sebácea.....	53
5.3.1.3. Terapia fotodinâmica no futuro	55
5.3.2. Dispositivos médicos tópicos	55
5.3.3. <i>Microneedling</i> no tratamento das cicatrizes da acne.....	57
6. Perspetivas futuras e Conclusões	59
Referências Bibliográficas	60

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Rodrigues da Silva

Coimbra

Sob a orientação da Dra. Joana Carvalho

Lista de Abreviaturas

FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FRS	Farmácia Rodrigues da Silva
INFARMED, IP	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

Durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estudante da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) adquire conhecimentos nas mais variadas áreas do saber farmacêutico e do ciclo de vida do Medicamento, com o objetivo de formar futuros profissionais de saúde especialistas do Medicamento, isto é, Farmacêuticos. De entre as áreas profissionais nas quais o Farmacêutico está envolvido, destaca-se a Farmácia Comunitária (FC) pelo número de profissionais que nela envergam e pela importância das funções que o Farmacêutico nela presta.

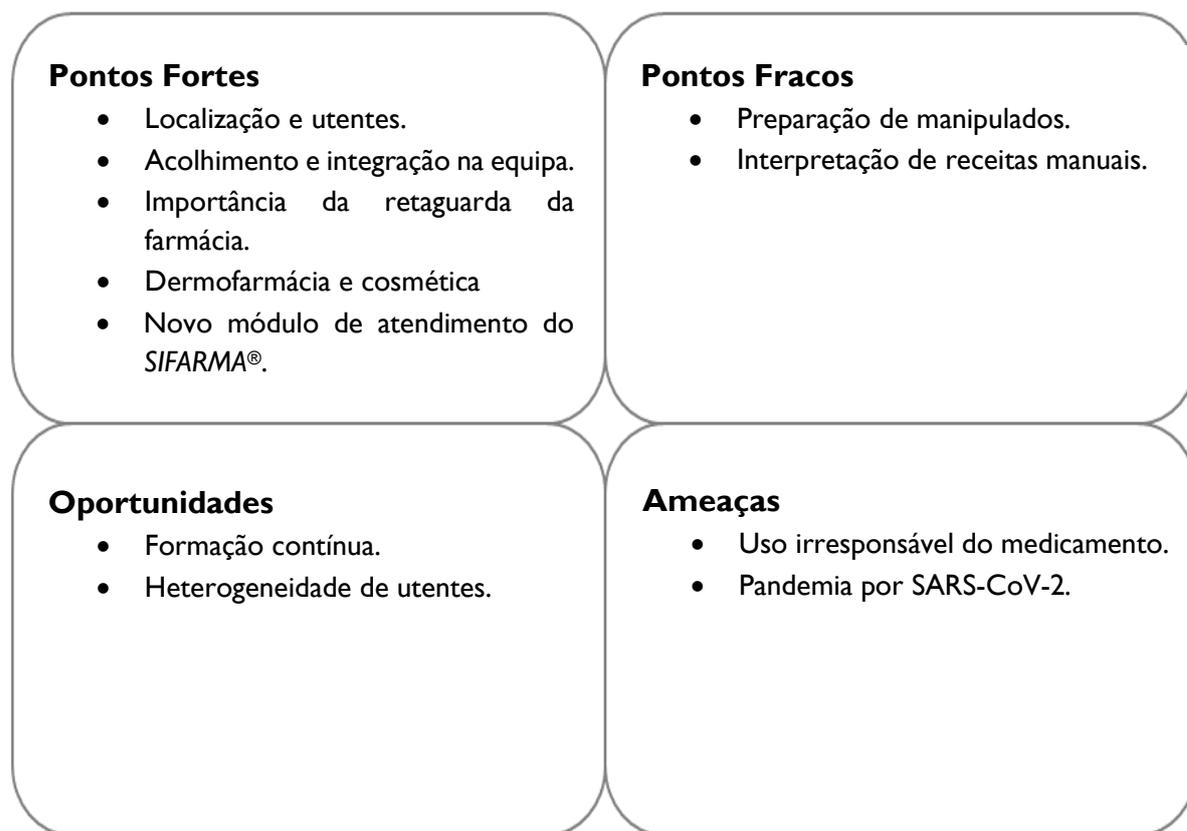
Hoje, o Farmacêutico Comunitário assume um papel essencial na sociedade pela promoção da saúde e bem-estar do doente, assente numa relação mútua de confiança entre o Farmacêutico e o utente, que procura na FC um local de dispensa de medicamentos, esclarecimento de dúvidas sobre a utilização destes e aconselhamento sobre saúde. Deste modo, o Farmacêutico Comunitário deve exercer as suas funções com um enorme sentido de responsabilidade, competência e atenção ao doente, já que a FC é, muitas vezes, o primeiro acesso a cuidados de saúde. O Farmacêutico Comunitário deve por isso zelar por uma utilização eficaz, segura e racional do medicamento.

O plano de estudos do MICF inclui a realização de um estágio curricular obrigatório em FC, onde o estudante tem a oportunidade de contactar com o dia-a-dia de trabalho de um Farmacêutico Comunitário e colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de estudos, para que, quando findar a sua passagem pela FFUC, reúna as competências necessárias ao exercício farmacêutico com a maior responsabilidade e rigor inerentes à área da saúde.

Deste modo, realizei o meu estágio curricular em FC na Farmácia Rodrigues da Silva (FRS), em Coimbra, durante um período de quatro meses, entre o dia 11 de janeiro e 28 de abril de 2021, sob a orientação da Dra. Joana Carvalho e coorientado pela restante equipa técnica.

O presente relatório de estágio, estruturado na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), tem como objetivo a exposição e respetiva análise crítica, para que seja estabelecida uma avaliação a nível interno, abrangendo os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), e a nível externo, reunindo as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) com que me deparei ao longo dos quatro meses de estágio.

2. Análise SWOT



Esquema I: Quadro-resumo da análise SWOT.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e utentes

A localização de uma farmácia é um fator determinante para o seu sucesso. A FRS localiza-se na Rua Ferreira Borges, em plena Baixa da cidade de Coimbra, o que faz com exista uma grande variedade de utentes que se deslocam até ela. Quer seja por habitantes da cidade, estudantes universitários ou turistas, muitas são as pessoas que diariamente se movimentam pela Baixa da cidade, tanto para usufruir dos serviços que nela se encontram, como para passear ou ainda trabalhar. Esta afluência de pessoas à Baixa faz com que uma grande variedade de novos utentes entre na farmácia todos os dias.

Por outro lado, a FRS conta já com largos anos de existência, o que faz com muitos sejam os utentes fixos que se deslocam de vários pontos da cidade até à FRS, não só pela proximidade, mas também pela qualidade do serviço prestado e pela confiança nos profissionais de saúde que os acompanham há já muitos anos. Esta proximidade entre a farmácia e os seus utentes permitiu-me também a mim estabelecer um contacto mais próximo

com o público, pois, a certa altura do estágio, já reconhecia alguns dos utentes habituais e as suas histórias clínicas, o que me ajudou bastante no atendimento e aconselhamento ao longo do meu estágio na FRS.

2.1.2. Acolhimento e integração na equipa

Desde o primeiro até ao último dia de estágio, senti-me sempre bem acolhido e recebido por toda a equipa da FRS, pela prontidão com que vi as minhas dúvidas esclarecidas e pela integração nas tarefas do dia-a-dia na FC. A início pude acompanhar a realização das tarefas por parte da equipa técnica, começando pela receção de encomendas e respetiva arrumação dos produtos de saúde, passando pela observação desde cedo dos atendimentos e aconselhamentos, o que me permitiu perceber a importância de cada uma destas tarefas antes de as realizar. Com o passar do tempo, comecei eu a realizar todo o tipo de tarefas com o devido acompanhamento e sempre com espaço para dúvidas e esclarecimentos.

Por um lado, senti a confiança e autonomia que me foram depositadas e incutidas, por outro também senti a responsabilidade que a atividade farmacêutica exige e o rigor que devemos colocar em tudo o que fazemos dentro da farmácia, tendo sempre como foco o utente e o seu bem-estar.

A equipa de trabalho da FRS foi sem dúvida um fator crucial para o sucesso do meu estágio em FC, pois senti desde cedo que fazia parte da equipa, mesmo que apenas por um período de tempo de quatro meses.

2.1.3. Importância da retaguarda da farmácia

O meu estágio na FRS caracterizou-se pela forma como estava sequencialmente estruturado, de forma a entender como a farmácia se organizava e quais as funções que o Farmacêutico Comunitário desempenha na FC.

Deste modo, iniciei o meu estágio pelas funções na retaguarda da farmácia, também conhecida como *BackOffice*. Comecei então pela receção das encomendas e arrumação dos produtos nos respetivos locais, o que me permitiu familiarizar-me com os produtos de saúde de maior rotatividade na farmácia, os princípios ativos e respetivos nomes comerciais, laboratórios e fornecedores e conhecer melhor a organização da farmácia. Estas funções assumem grande importância para o bom funcionamento da farmácia, pois devem ser verificados vários fatores, tais como o prazo de validade, o preço, o aspeto e estado de conservação da embalagem e ainda o número de embalagens encomendas e recebidas. Posteriormente, pude ainda acompanhar e ajudar na realização de atividade de gestão de *stock*,

tais como contagens físicas, devolução de produtos aos fornecedores, transferência de medicamentos entre farmácias e reformulação de expositores.

Durantes as primeiras semanas de estágio, pude ainda acompanhar o atendimento realizado pela equipa técnica da FRS, o que me permitiu compreender o funcionamento do módulo de atendimento do sistema informático *SIFARMA*[®], os planos de participação associados às prescrições médicas, o cartão Saúde, assim como a linguagem e técnicas de comunicação e aconselhamento aos utentes.

A diversidade de tarefas que observei e desempenhei e a forma como me foram sequencialmente apresentadas e explicadas foi uma mais-valia para o sucesso do meu estágio e aprendizagem enquanto futuro Farmacêutico.

2.1.4. Dermofarmácia e cosmética

Atualmente, as farmácias possuem uma forte variedade de produtos de saúde para além dos medicamentos, onde se incluem os produtos cosméticos e de dermofarmácia. Deste modo, a atividade da FRS assenta também em parte nesta área de saúde e bem-estar do utente. Ao longo de todo ano, existem na FRS campanhas promocionais e expositores, lineares e montras para dar destaque aos produtos de dermocosmética, para além de uma equipa técnica informada que dá um aconselhamento personalizado e adequado à situação de cada utente.

Ao longo do estágio, recebi formação interna sobre cada uma das marcas e linhas de produtos de dermocosmética existentes na FRS, o que me ajudou a consolidar conhecimentos que adquiri ao longo do MICEF, nomeadamente na disciplina de Dermofarmácia e Cosmética. Estas explicações e acompanhamento dos aconselhamentos por parte da equipa técnica da FRS vieram a revelar-se essenciais para a minha aprendizagem e, posteriormente, permitiram-me realizar aconselhamentos mais autónomos e seguros deste tipo de produtos.

2.1.5. Novo módulo de atendimento do *SIFARMA*[®]

Durante o meu estágio na FRS, tive contacto com o *SIFARMA 2000*[®], o sistema informático ainda em utilização na maioria das farmácias do país, mas como também com o novo módulo de atendimento do *SIFARMA*[®].

Este novo módulo de atendimento apresenta-se como mais intuitivo e com uma interface mais moderna e apelativa, no entanto possui ainda algumas limitações no que toca à gestão da farmácia, pelo que parte das funções do dia-a-dia na FRS eram ainda realizadas no antigo sistema informático, o *SIFARMA 2000*[®], como é o caso das encomendas diárias e respetiva receção, devoluções de produtos aos fornecedores, gestão de prazos de validade e

stock, vendas suspensas e a consulta do histórico de vendas de alguns utentes fidelizados à FRS. Apesar das limitações, a grande maioria dos atendimentos era realizada no novo módulo de atendimento do SIFARMA®.

Assim, o acesso contínuo aos dois sistemas informáticos permitiu-me ficar à vontade em ambos os sistemas. No entanto, destaco como ponto forte a insistência da equipa técnica da FRS em realizar o máximo de tarefas diárias possíveis no novo módulo do SIFARMA®, como forma de também eu aprender a trabalhar com um sistema que, embora ainda em fase de desenvolvimento, irá certamente substituir o SIFARMA 2000®.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Preparação de manipulados

Durante o meu estágio na FRS, não tive a oportunidade de preparar ou ver preparar medicamentos manipulados. Atualmente, a prescrição médica de medicamentos manipulados caiu em desuso, o que faz com seja um serviço cada vez menos solicitado. Para além disso, a própria FRS apresenta limitações físicas que impede a realização deste serviço, que é, cada vez mais, um serviço diferenciador.

Deste modo, não tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos obtidos durante o MICEF, nomeadamente na disciplina de Farmácia Galénica, o que seria uma mais-valia na minha formação enquanto futuro Farmacêutico.

2.2.2. Interpretação de receitas manuais

Atualmente, a maioria das prescrições médicas é feita através de prescrições eletrónicas, materializadas ou desmaterializadas, no entanto existem alguns casos em que é feita uma prescrição manual.

Estas exceções estão previstas na lei e, segundo a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, publicada em Diário da República, apenas se justificam caso exista uma falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações previstas até um máximo de 40 receitas médicas manuais por mês¹. Para que estas receitas sejam consideradas válidas e autênticas, um conjunto de requisitos deve ser verificado com especial atenção: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescritor, especialidade médica (se aplicável), identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual, identificação do utente pelo nome e número nacional do utente, entidade financeira responsável, identificação do regime especial de

comparticipação (se aplicável), identificação do medicamento, modelo da receita, número de beneficiário (se aplicável), data da prescrição e assinatura do prescritor. Deve ainda ser prestada atenção à existência de rasuras, caligrafias diferentes ou utilização de canetas diferentes ou lápis, que inviabilizam a receita².

Uma vez que a dispensa de medicamentos mediante a apresentação de uma receita manual está associada a um maior número de erros possíveis de serem cometidos, procurei sempre ajuda da equipa técnica da FRS, no sentido de confirmar os medicamentos prescritos e também todos os requisitos que uma receita manual deve contemplar. A esta insegurança e, frequentemente, dificuldade em interpretar a receita manual, relacionada com a caligrafia do médico prescritor, eu associo um ponto franco não só do meu estágio, como de toda a atividade do Farmacêutico Comunitário em geral.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formação contínua

O setor farmacêutico é uma área em constante evolução, por isso, cabe ao Farmacêutico, enquanto profissional de saúde altamente qualificado, o dever de se manter informado e atualizado técnica e cientificamente. A formação contínua assume um papel muito importante na prestação de cuidados de saúde, pois, no caso do Farmacêutico Comunitário, permite um atendimento mais personalizado e que tem em conta as opções terapêuticas mais atuais e adequadas no mercado.

Deste modo, ao longo do meu estágio na FRS tive a oportunidade de realizar várias formações em várias áreas do setor farmacêutico como a dermocosmética, nomeadamente a *La Roche Posay*[®], *Vichy*[®], *Bioderma*[®], *Lierac*[®] e *Caudalie*[®], e a suplementação alimentar, nomeadamente a *BioActivo*[®]. Pude ainda receber formação relativa a Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) por parte de delegados de informação dos laboratórios que comercializam esses produtos na própria farmácia.

Estas formações permitiram-me consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do MICF e, ao longo do estágio, permitiram-me melhorar os meus atendimentos e fazer aconselhamentos mais personalizados.

2.3.2. Heterogeneidade de utentes

Como referido anteriormente, a localização privilegiada da FRS faz com que a ela recorra um conjunto muito diversificado de utentes, incluindo utentes fidelizados, estudantes

universitários e turistas nacionais e internacionais. Esta procura diversificada leva a que haja uma variedade muito grande de aconselhamentos e situações a dar resposta, o que me permitiu desenvolver competências em várias áreas terapêuticas.

Para além da componente teórica, pude também desenvolver competências a nível da linguagem e técnicas de comunicação em função do utente, uma parte muito importante para um atendimento bem-sucedido, já que é essencial o utente sair da farmácia com toda a informação necessária para que haja adesão à terapêutica e que esta seja feita da forma correta, sem esquecer as medidas não farmacológicas complementares. É essencial também que o utente veja todas as suas dúvidas, relacionadas com o medicamento ou outro produto de saúde, esclarecidas.

Ao longo do meu estágio, pude contactar com utentes originários de várias partes do mundo, o que me permitiu praticar, e também aprender com eles, inglês e espanhol, o que é, hoje em dia, uma mais-valia no mercado de trabalho.

2.4. Ameaças

2.4.1. Uso irresponsável do Medicamento

Por um lado, deparei-me ao longo do meu estágio com várias situações em que os utentes solicitaram Medicamentos Sujeitos a Receita Médica sem a apresentação da respetiva prescrição médica, com a justificação de que se tratava de um medicamento de toma crónica ou porque não conseguiram marcar consulta médica, um fator que se agravou de forma muito acentuada durante a Pandemia por SARS-CoV-2. Este tipo de acontecimentos prende-se com a falta de informação por parte dos utentes sobre os riscos da automedicação e do consumo de medicamentos de forma não acompanhada por um profissional de saúde, no caso dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica, de um médico.

Por outro lado, os locais de venda de medicamentos MNSRM também têm contribuído para esta banalização da utilização do medicamento, na medida em que dispensam MNSRM sem a presença de um Farmacêutico que, enquanto especialista do medicamento, deve aconselhar o utente de forma completa aquando da dispensa de qualquer medicamento. Para além da ausência de profissionais altamente qualificados, estes locais de venda de MNSRM inserem-se muitas vezes em grandes superfícies comerciais, conseguindo assim preços inferiores aos aplicados nas farmácias, o que faz com que os utentes recorram a estes locais para adquirem alguns MNSRM a preços mais acessíveis.

Os fatores acima referidos contribuem para o crescente uso irresponsável do medicamento pela sociedade em geral e para a desvalorização do papel do Farmacêutico. Cabe ao Farmacêutico assumir uma postura eticamente correta e inverter esta tendência, através de um aconselhamento adequado e diferenciador, formando os utentes sobre os riscos da automedicação e do uso irresponsável destas substâncias.

2.4.2. Pandemia por SARS-CoV-2

A 15 de janeiro de 2021 é declarado um novo estado de emergência em Portugal, que leva ao encerramento do comércio não essencial, restauração, escolas e o dever de recolhimento domiciliário. Como era esperado, a afluência de pessoas à Baixa da cidade diminuiu drasticamente, o que levou necessariamente também à redução da afluência de utentes à FRS, ficando esta reduzida a pouco mais do que os utentes fidelizados.

Este acontecimento prejudicou o meu estágio no sentido em que, havendo uma diminuição do número de utentes que se dirigiram à FRS durante o período de confinamento, cerca de dois meses, diminuiu também a diversidade de utentes, aconselhamentos e situações a dar resposta.

Para além do período de confinamento, um conjunto de medidas transversais à pandemia, como a utilização de máscara, utilização de acrílicos e a implementação de um número máximo de pessoas dentro da farmácia, trouxe entraves aos atendimentos, particularmente aos utentes mais velhos que, mesmo passado um ano de pandemia, apresentavam dificuldades em comunicar de máscara.

Resta-me destacar a forma como a equipa técnica da FRS soube lidar com as medidas impostas pelo Governo para mitigação da propagação do SARS-CoV-2, potenciando, dentro dos possíveis, os atendimentos. E realçar ainda a forma como a Dra. Joana Carvalho soube rentabilizar o tempo do meu estágio, já que os períodos em que não havia utentes na FRS para atender eram passados em formação interna sobre os produtos de saúde existentes na farmácia e sobre a parte da gestão interna da mesma, como o envio do receituário no final do mês, o envio dos documentos referentes aos medicamentos psicotrópicos e o fecho da caixa no final do dia.

3. Casos Práticos

Caso Prático I

Uma utente com cerca de 20 anos dirige-se à FRS referindo que as suas alergias “tinham piorado”. De forma a entender melhor a situação desta utente, perguntei-lhe quais os sintomas que sentia, tendo-me dito que sofria de espirros frequentes, muco transparente abundante e olhos lacrimejantes e com muita comichão, algo de que se queixou bastante.

Estando a Primavera a começar e perante esta sintomatologia, aconselhei à utente uma terapêutica para um quadro de alergias sazonais. Aconselhei a toma de um comprimido de Telfast® 120 mg, antes da refeição, para o alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal. O princípio ativo de Telfast® 120 mg é o cloridrato de fexofenadina, um anti-histamínico H1 não sedativo, o que se trata de uma vantagem perante outros anti-histamínicos com efeito sedativo³. Para o alívio da congestão e também como medida para eliminar o excesso de muco acumulado, aconselhei o Sinomarin®, um descongestionante nasal hipertónico que limpa as fossas nasais⁴. Durante o atendimento, reparei que a utente apresentava alguma vermelhidão nos olhos, por isso, e uma vez que a utente se queixou bastante da comichão dos olhos e lacrimejar, aconselhei o Opticrom® 20 mg/ml colírio, usado no tratamento sintomático da conjuntivite alérgica, uma vez que inibe a reação alérgica que leva à vermelhidão dos olhos e lacrimejar⁵.

Uma vez que o aconselhamento envolvia 3 produtos diferentes, lembrei à utente o esquema posológico a fazer: 1 comprimido de Telfast® antes da refeição³; 1 a 2 gotas de Opticrom® em cada olho, até 4 vezes por dia⁵; 1 a 3 inalações de Sinomarin® em cada narina, 2 ou 3 vezes por dia⁴. Por último, alertei a utente de que, caso não sentisse melhorias nos sintomas no espaço de 3 dias ou caso estes se agravassem, deveria consultar um médico.

Caso prático 2

Uma utente com cerca de 40 anos apresenta-se na FRS referindo que tem tido dificuldade em adormecer e que acorda várias vezes durante a noite. Durante a conversa que tive com a utente, esta refere ainda que sente que o teletrabalho afetou a sua qualidade de sono e que por isso se sente mais cansada.

Perante esta situação, aconselhei à utente o Stilnoite® (1 comprimido, cerca de 30 minutos antes de se deitar), que é um suplemento alimentar à base de melatonina, vitamina B6 e extrato de Passiflora, Papoila da Califórnia e folhas de Melissa. A melatonina permite a redução do tempo necessário para adormecer, uma vez que regula o ciclo circadiano e do

sono. Já os extratos de Papoila da Califórnia e Melissa permitem a redução dos despertares noturnos e os extratos de Passiflora e a vitamina B6, que participa em diversos processos metabólicos de obtenção de energia, contribuem para a redução da fadiga e cansaço⁶.

Para além de aconselhar o Stilnoite[®], indiquei algumas medidas não farmacológicas adicionais para potenciar a melhoria da qualidade sono da utente, tais como adquirir hábitos de sono regulares, evitar refeições pesadas à noite, evitar atividades estimulantes antes de se deitar (como ver televisão, passar longos períodos ao telemóvel ou trabalhar) e usar a cama apenas para dormir.

Caso prático 3

Um utente com cerca de 50 anos desloca-se à FRS e refere ter prurido e dor na região anal, sintomas estes agravados durante a evacuação. Perguntei ao utente se tinha sangue nas fezes, ao que me responde que, depois de evacuar, apresentava alguns vestígios de sangue vermelho vivo quando se limpava. O utente ainda me disse que tem episódios de obstipação frequentes.

Perante esta situação, depreendi que se tratava de uma crise hemorroidária, com um quadro de obstipação. Deste modo, iniciei por aconselhar a toma de um venotrópico, neste caso o Daflon[®] 500 mg, cuja composição em bioflavonoides (fração flavonóica purificada micronizada) diminui a distensibilidade venosa. Em caso de crise hemorroidária, o esquema posológico do Daflon[®] 500 mg é iniciado durante os 4 primeiros dias com 6 comprimidos diários, repartidos em 3 tomas, nos 3 dias seguintes é de 4 comprimidos diários, repartidos em 2 tomas, e por fim fazer a posologia de manutenção, com 2 comprimidos por dia⁷. Associado ao Daflon[®], aconselhei o uso da pomada retal Faktu[®] para alívio do prurido e dor anal, que deve ser aplicada 2 a 3 vezes por dia sobre as lesões e, caso necessário, internamente com recurso ao aplicador que a pomada traz⁸.

Para além do Daflon[®] e Faktu[®], alertei o utente para a importância de hábitos alimentares saudáveis, tais como a ingestão abundante de água e uma dieta rica em fibras (frutas, vegetais, grãos e cereais). Referi ainda a importância do exercício físico regular e alguns cuidados de higiene local a ter em conta, como a lavagem da região em banhos de assento com água morna e a não utilização de papel higiênico comum, que poderá causar algum dano nas lesões hemorroidárias. Perante as dúvidas do utente sobre o que utilizar, aconselhei as toalhetas HemoFarm, que acalmam e refrescam a região anal depois da evacuação. Por último, alertei o utente que devia consultar um médico caso não se sentisse melhor no espaço de 7 dias ou caso visse a sua situação clínica piorar, como a agravamento das lesões existentes.

4. Considerações Finais

A FC assume-se como uma área de extrema importância no ciclo de vida do medicamento. O Farmacêutico Comunitário assume um papel central na FC, enquanto profissional de saúde especialista do medicamento e enquanto prestador de cuidado de saúde diferenciados, centrados no doente. O Farmacêutico Comunitário deve por isso zelar pelo bem-estar da sociedade em geral e pelo uso racional, adequado e seguro do medicamento, bem como a adesão à terapêutica, promoção de um estilo de vida saudável e o acompanhamento da terapêutica.

Ao longo do meu estágio na FRS pude experienciar um grande conjunto de tarefas do dia-a-dia numa FC, que me fizeram crescer a nível profissional e também pessoal. O meu estágio permitiu-me perceber que o Farmacêutico Comunitário deve manter ao longo da sua carreira uma postura eticamente correta e procurar manter os seus conhecimentos atualizados, pois vivemos numa sociedade que, por ter fácil acesso à informação, está também cada vez mais informada. O meu estágio permitiu-me ainda entender a importância da comunicação durante o ato Farmacêutico, pois é essencial o esclarecimento de todas as dúvidas do utente no momento da dispensa de um medicamento.

O meu estágio na FRS deu-me ainda as ferramentas para colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do MICF e desenvolver competências que certamente serão vantajosas para o meu futuro enquanto Farmacêutico, destacando por isso a importância da componente prática para uma aprendizagem plena.

Por último, resta-me endereçar o meu especial agradecimento a toda a equipa técnica da FRS, por tão bem me terem acolhido e integrado na sua equipa, por me ter dado a autonomia, mas também as ferramentas, para a realização das tarefas propostas e por me ter transmitido que a FC é muito mais do que apenas um local de dispensa de medicamentos. A todos, em especial à Dra. Joana Carvalho por todos os ensinamentos, o meu sincero obrigado.

Referências Bibliográficas

1. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República; Série I, N.º 144 (2015) 5037-5043. [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/69879391/details/maximized>
2. INFARMED I.P. – Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%ff%ff%ff%ffo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=
3. INFARMED – Telfast® 120 mg (cloridrato de fexofenadina) – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 6 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
4. Grupo Azevedos – Sinomarin® Adultos – Folheto Informativo. [Acedido a 6 de agosto de 2021] Disponível em: https://www.grupoazevedos.com/content/files/FI_Sinomarin_Nose_Care_Adulto.pdf
5. INFARMED – Opticrom® (Ácido cromoglicico) – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 6 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. Stilnoite® [Acedido a 6 de agosto de 2021]. Disponível : <https://www.stilnoite.pt/>
7. INFARMED – Daflon® (Bioflavonóides) – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 6 de agosto de 2021] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED – Faktu® (Policresaleno + Cinchocaína) – Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 6 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.

Mortágua

Sob a orientação da Dra. Alexandra Miranda

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica,
AR	Assuntos Regulamentares
CTD	<i>Common Technical Document</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
IECRCM	Informações Essenciais Compatíveis com o RCM
IJM	Injetáveis
INFARMED, IP	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LSM	Líquidos e Semissólidos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

O Farmacêutico assume um papel essencial em todo o ciclo de vida do medicamento, desde o processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos inovadores até ao momento de dispensa do medicamento numa Farmácia Comunitária, passando pelos Ensaio Clínicos, Produção, Controlo de Qualidade, Assuntos Regulamentares (AR) e Distribuição do medicamento. O farmacêutico está ainda presente em áreas como a Farmacovigilância, as Análises Clínicas, o Ensino, a Farmácia Hospitalar, entre outras.

Com o objetivo de aproximar os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) de uma realidade profissional e laboral tão vasta, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), em colaboração com diversas empresas, proporciona aos seus estudantes a oportunidade de realização de um estágio curricular complementar, para além dos habituais estágios em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

Com base no meu interesse pela Indústria Farmacêutica, suscitado também em parte pelas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, Assuntos Regulamentares do Medicamento, bem como Comunicação e Marketing Farmacêutico, e no sentido de expandir os meus conhecimentos numa área em constante desenvolvimento, decidi envergar o meu estágio na área dos AR, em particular no departamento de *Medical Affairs* dos Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A., em Mortágua. Tive assim a oportunidade de realizar o meu estágio em Indústria Farmacêutica durante o período compreendido entre os dias 3 de maio e 30 de julho de 2021, sob a orientação da Dra. Alexandra Miranda.

O presente relatório de estágio tem como objetivo a exposição e respetiva análise crítica do estágio realizado, estruturada na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de forma a ser estabelecida uma avaliação a nível interno, abordando os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), e a nível externo, englobando as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) encontradas ao longo dos três meses de estágio.

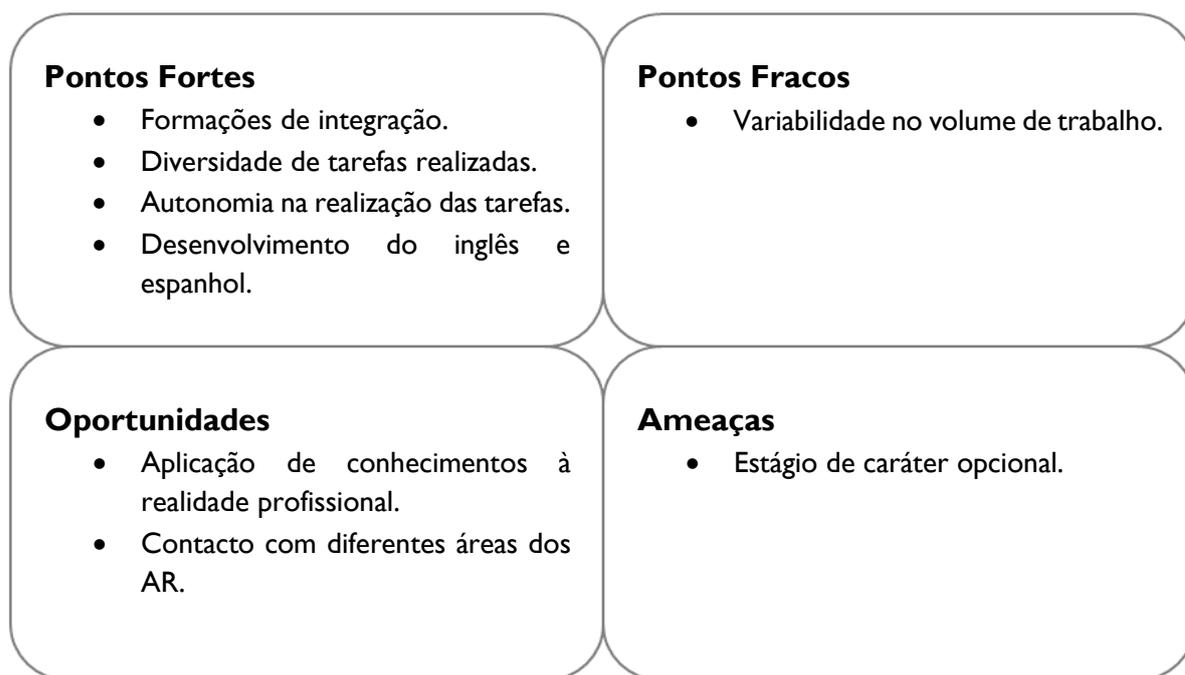
2. Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.

Os Laboratórios Basi estão integrados no Grupo FHC | Farmacêutica, com presença transversal no mercado farmacêutico através do fabrico, distribuição, logística, promoção, consultoria e serviços de informação tecnológica associados a produtos de saúde¹. Os Laboratórios Basi são uma empresa de referência no setor farmacêutico e estão presentes em vários mercados internacionais, contando já com uma história de mais de 50 anos² e um *portfolio* de mais de 240 medicamentos, associados a 17 áreas terapêuticas³.

A sua unidade fabril localiza-se na vila de Mortágua, distrito de Viseu⁴, e está dividida em duas unidades de produção separadas: 1) Líquidos e Semissólidos (LSM); 2) Injetáveis (IJM)³. Para além das atividades de produção, controlo e armazenamento, também se efetua o licenciamento dos produtos de saúde nos respetivos mercados, que inclui não só Portugal e a Europa, como também África e o Médio Oriente⁵.

O Departamento de AR está inserido na Direção de Operações Técnicas e integra as áreas de Registos, *Medical Affairs* (onde realizei o meu estágio) e Suporte Administrativo e Técnico. O processo de registo, licenciamento e acesso ao mercado é então feito por uma equipa multidisciplinar de profissionais de AR, que asseguram a conformidade dos produtos Basi com os requisitos da Legislação Europeia do Medicamento.

3. Análise SWOT



Esquema I: Quadro-resumo da análise SWOT.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formações de integração

Durante a primeira semana de estágio, foram-me apresentadas várias formações que tiveram como objetivo principal dar a conhecer aos novos estagiários a Indústria Farmacêutica, em particular os Laboratórios Basi, o departamento no qual esteve inserido o meu estágio e, dada a situação pandémica atual, as regras inerentes à pandemia de COVID-19 no contexto da Indústria Farmacêutica. As primeiras formações foram de âmbito geral e transversais aos vários departamentos, posteriormente tive formações mais específicas de AR, pois era a área onde iria estagiar durante 3 meses.

Comecei por receber formação sobre o *dossier* do medicamento conforme estrutura *Common Technical Document* (CTD), bem como o processo de submissão do mesmo às Autoridade Competentes (no caso de Portugal, o INFARMED, IP e, no caso da União Europeia, a Agência Europeia do Medicamento). Para além disso, debruçou-se sobre as bases legais que sustentam a elaboração e submissão dos *dossiers*, e conseqüente pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento. Também recebi formação sobre *Medical Writing*, isto é, a arte de escrever os módulos clínicos e não clínicos do CTD. No seguimento desta formação, tive a oportunidade de ler alguns exemplos de módulos

clínicos e não clínicos, redigidos sob a orientação de diferentes bases legais (entre as quais, genérico, híbrido e uso bem estabelecido).

Recebi ainda formação sobre a Informação de Produto de Medicamentos, nomeadamente sobre o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e a Rotulagem, que têm de estar em conformidade com a versão mais atual do *template Quality Review of Documents (QRD)*. No âmbito desta formação, também recebi informação sobre Testes de Legibilidade aos FIs, cujo objetivo é garantir que está redigido e estruturado de forma clara e compreensível, permitindo aos doentes utilizar os medicamentos de forma segura e eficaz, com o apoio de um profissional de saúde, se necessário. Por fim, tive formação sobre a Publicidade de Medicamentos e outros Produtos de Saúde, debatendo o seu contexto em Portugal e na União Europeia, bem como em países terceiros.

Durante o início do estágio pude ler ainda o “Código Deontológico para as práticas promocionais da indústria farmacêutica e para as interações com os profissionais de saúde e instituições, organizações ou associações constituídas por profissionais de saúde”, da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, APIFARMA.

Depois destas formações, tive a oportunidade de fazer uma visita guiada pelas instalações das duas unidades fabris e ver de perto parte do processo de produção e embalamento dos produtos produzidos pelos Laboratórios Basi.

Estas formações tiveram um contributo fulcral para o processo de aprendizagem e adaptação à realidade da Indústria Farmacêutica, permitindo também consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

3.1.2. Diversidade de tarefas realizadas

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de realizar várias tarefas no âmbito dos AR e, mais especificamente, dos *Medical Affairs*. Neste departamento, colaborei na pesquisa e seleção de literatura científica para posterior elaboração dos módulos clínicos e não clínicos do CTD, uma tarefa essencial no desenvolvimento do *dossier* de um medicamento. Dentro dos módulos clínicos e não clínicos, pude também ajudar na organização da literatura científica e respetivas referências bibliográficas, que têm de estar organizadas de forma específica.

Dentro da área de AR, elaborei e revi alguns RCMs e FIs, com base na versão atual QRD. Fiz também a análise de informação clínica entre RCMs e FIs de medicamentos de referência e respetivos genéricos, aprovados em vários países, de forma a identificar potenciais

diferenças nas indicações terapêuticas, posologia, modo de administração, precauções e advertências ou efeitos indesejáveis entre ambos.

Relativamente a atividades mais direcionadas para o *Marketing* e Publicidade, tive a oportunidade de contribuir para a elaboração de várias peças publicitárias, nomeadamente elaborar os textos que dão origem às peças, sempre de acordo com a legislação portuguesa e europeia aplicável à publicidade de medicamentos e outros produtos de saúde. Inclui-se aqui as Informações Essenciais Compatíveis com o RCM (IECRM), os slogans e a informação científica necessária ao melhor conhecimento do medicamento. Consoante se tratasse de um medicamento sujeito a receita médica ou um medicamento não sujeito a receita médica, os materiais promocionais tinham de obedecer a determinados critérios regulamentares.

Depois de elaborado o texto que constitui o material publicitário, este era enviado ao departamento de Artes Gráficas para procederem à execução gráfica do mesmo. No final deste processo, o material era revisto pelo departamento de *Medical Affairs*, do ponto de vista regulamentar (processo no qual também tive a oportunidade de colaborar), sendo posteriormente enviado para aprovação dos Responsáveis Científicos e Gráficos.

A variedade de tarefas com que me confrontei ao longo do estágio foi sem dúvida uma mais-valia no meu percurso pelos Laboratórios Basi. Permitiu-me aprender e contactar com as várias vertentes em que o departamento de *Medical Affairs* está envolvido, mas também perceber melhor a complexidade e exigência associadas aos AR.

3.1.3. Autonomia na realização das tarefas

Antes de iniciar uma nova tarefa, foram sempre transmitidas as informações e orientações sobre em que consistia a tarefa, qual o seu objetivo, como a deveria realizar e alguns conselhos para superar eventuais dificuldades com que me pudesse deparar. Depois destas explicações iniciais, era-me concebida total liberdade para a realização das tarefas propostas, havendo sempre espaço para dúvidas e outros esclarecimentos. Senti também ao longo de todo o estágio o apoio da equipa para a realização das tarefas de forma autónoma.

O facto de ter tido autonomia durante a realização das tarefas que me foram propostas, apelou ao meu sentido de responsabilidade, já que percebi que as tarefas por mim realizadas constituíam um contributo importante para a empresa.

3.1.4. Desenvolvimento do inglês e espanhol

Vivemos num mundo cada vez mais global, como tal, o idioma utilizado para a comunicação entre as empresas, e entre estas e as Autoridades Competentes e os seus clientes, é o inglês. Assim, toda a documentação inerente ao suporte de submissão do *dossier* do medicamento é feita em inglês, tal como toda a pesquisa bibliográfica associada ao desenvolvimento dos módulos clínico e não clínicos deste.

Por outro lado, os Laboratórios Basi são uma empresa com presença em mais de 60 países, como tal existe uma grande variabilidade linguística associada. Deste modo, os materiais publicitários são sempre elaborados em quatro idiomas: português, inglês, espanhol e francês, de forma a abranger o idioma falado na maioria dos países para onde os Laboratórios Basi exportam os seus produtos e onde é essencial manter uma relação o mais próxima possível. O texto inicial é escrito em português ou inglês e depois traduzido para os restantes três idiomas, por uma tradutora, sendo estas traduções posteriormente revistas pelo departamento de *Medical Affairs*, tarefa na qual pude ajudar em vários momentos.

Este contacto constante com o inglês, mas também o contacto esporádico com o espanhol, alargaram os meus conhecimentos nestes idiomas, o que, hoje em dia, é uma característica essencial no mercado de trabalho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Variabilidade no volume de trabalho

Os Laboratórios Basi são uma empresa multinacional de grandes dimensões, com um constante volume de trabalho muito grande, ao qual está associado um elevado grau de rigor. Este facto torna o trabalho desenvolvimento pelos AR moroso e sujeito a várias etapas de verificação e aprovação. Deste modo, após a conclusão de todo o trabalho por mim desenvolvido, seguia-se a sua validação pela minha orientadora de estágio, responsável pelo departamento de *Medical Affairs*.

Este processo, associado à impossibilidade de poder, enquanto estagiário, ajudar em determinadas tarefas, levou a que o ritmo de trabalho tenha variado ao longo do estágio, sobretudo na fase mais inicial deste. No entanto, à medida que o estágio foi decorrendo, o volume de trabalho foi-se tornando mais constante, em resultado da minha integração na equipa e aprendizagens.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aplicação de conhecimentos à realidade profissional

Ao longo do estágio, a aplicação de conhecimentos adquiridos durante o plano curricular do MICF foi essencial para a realização das tarefas que me foram propostas, de forma mais correta e informada. Tendo em conta as tarefas que realizei nos Laboratórios Basi, realço a importância de determinadas unidades curriculares, nomeadamente Assuntos Regulamentares do Medicamento e Comunicação e Marketing Farmacêutico. A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento foi importante na elaboração dos textos da informação do Produto, nomeadamente o RCM e FI. Já a unidade curricular de Comunicação e Marketing Farmacêutico ajudou na elaboração das peças publicitárias.

Assim, tive a oportunidade de aplicar os conteúdos teóricos, lecionados ao longo do MICF, num estágio prático altamente diferenciador e pertinente no meu percurso académico.

3.3.2. Contacto com diferentes áreas dos AR

O trabalho desenvolvido pelo departamento de AR surge de um esforço conjunto e de um contacto constante entre todos os colaboradores que fazem parte deste departamento, apesar das funções especializadas de cada um. A comunicação constante, não só dentro do departamento de AR, como também entre este e outros departamentos, tais como Gestão de Produto, Desenvolvimento de Negócio e Investigação e Desenvolvimento, tem por objetivo a gestão planeada e coordenada de toda a atividade desenvolvida nos Laboratórios Basi, que prima pela exigência e rigor em todo o seu processo.

Esta interdependência entre os vários departamentos deu-me a possibilidade de contactar com outros departamentos, para além de *Medical Affairs*, no desenvolvimento das atividades que me foram propostas ao longo do estágio, o que me permitiu ter uma visão muito mais alargada de como se processa a atividade do dia-a-dia numa Indústria Farmacêutica.

3.4. Ameaças

3.4.1. Estágio de carácter opcional

O plano curricular do MICF está orientado de forma a disponibilizar aos seus estudantes as bases e ferramentas teóricas, teórico-práticas e práticas do saber farmacêutico nas mais variadas áreas de intervenção do Farmacêutico na sociedade, com o objetivo de os preparar para a realidade profissional futura. Este percurso pela FFUC culmina com um estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária. No entanto, não prevê a obrigatoriedade da

realização de um estágio na área da Indústria Farmacêutica, sendo por isso considerado um estágio curricular opcional.

A realização de um estágio curricular na fase final da formação do Farmacêutico assume, a meu ver, um papel muito importante no processo de aprendizagem do estudante de MICF e pode servir também como meio de experienciar várias áreas da intervenção farmacêutica, para além da Farmácia Comunitária. Deste modo, tendo em conta o peso do setor industrial nas saídas profissionais do Farmacêutico, realizar um estágio curricular em Indústria Farmacêutica é uma mais-valia no percurso do estudante de MICF.

Assim, a não obrigatoriedade de realizar estágio curricular nesta área representa uma ameaça para os estudantes do MICF no sentido em que podem ser privados de experienciar um estágio curricular nesta área do saber farmacêutico, comprometendo a sua aprendizagem, mas também descoberta de novas áreas de interesse pessoal.

4. Considerações Finais

A Indústria Farmacêutica é uma área de intervenção do Farmacêutico na sociedade, que, devido à diversidade de carreiras profissionais possíveis, pode assim intervir em várias fases do processo de desenvolvimento de um medicamento. Os AR assumem-se como um departamento-chave de uma Indústria Farmacêutica, já que asseguram a conformidade de toda a cadeia do medicamento ou outro Produto de saúde com as elevadas exigências das Autoridades Competentes de cada um dos países, mas também como um intermediário entre a empresa e os seus clientes.

O meu estágio nos Laboratórios Basi foi uma experiência altamente enriquecedora e, sem dúvida, uma mais-valia no meu percurso académico e na minha formação enquanto estudante do MICE. Este estágio permitiu-me conhecer uma realidade até então desconhecida, já que este foi o meu primeiro contacto com a realidade da Indústria Farmacêutica, e colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de estudo na FFUC. Deparei-me com uma realidade à qual não estava habituado e consegui perceber que o Farmacêutico tem um papel determinante na Indústria Farmacêutica. Este estágio permitiu-me ainda crescer a nível pessoal, para além de profissional, com base no espírito de entreaajuda, espírito crítico e capacidade de adaptação ao que me rodeia.

Por último, não poderia deixar de endereçar o meu agradecimento à Dra. Alexandra Miranda por todo o apoio e ajuda ao longo do estágio e por ter havido sempre espaço para mais uma dúvida ou esclarecimento. Agradeço também à restante equipa do departamento de Assuntos Regulamentares dos Laboratórios Basi, assim como dos restantes departamentos com que tive a oportunidade não só de trabalhar como também de conviver, pela forma como me receberam no seu local de trabalho e pelos conhecimentos transmitidos, sempre num ambiente muito agradável de entreaajuda.

Referências Bibliográficas

1. GRUPO FHC | FARMACÊUTICA – A nossa atividade [Acedido a 19/07/2021]. Disponível em: <https://www.fhc.pt/a-nossa-atividade/>
2. LABORATÓRIOS BASI – Our World – Sobre os Basi [Acedido a 19/07/2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/sobre-basi/>
3. LABORATÓRIOS BASI – Our World – Highlights [Acedido a 19/07/2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/highlights/>
4. LABORATÓRIOS BASI – Contactos [Acedido a 19/07/2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/contactos-gerais/>
5. LABORATÓRIOS BASI [Acedido a 19/07/2021]. Disponível em: <https://www.basi.pt/>

PARTE III

MONOGRAFIA

“Abordagem convencional e dispositivos médicos usados no tratamento da acne vulgar”

Sob a orientação do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage

Lista de Abreviaturas

5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico a 20%
AV	Acne vulgar ou <i>acne vulgaris</i>
BPO	Ácido benzoílo, do inglês <i>benzoyl peroxide</i>
COC	Contraceptivos orais combinados
DM	Dispositivo médico
PAAB	<i>Portuguese Acne Advisory Board</i>
TFD	Terapia fotodinâmica
UE	União Europeia
UV	Ultravioleta

Resumo

A acne vulgar é uma doença dermatológica crónica que afeta até 80% da população. Os seus fatores-chave de desenvolvimento são a produção de sebo, a hiperqueratinização folicular, a colonização bacteriana e a resposta imunitária e inflamatória, que podem ser influenciados por um conjunto de fatores externos.

É uma patologia multifatorial, que origina lesões de várias etiologias e cuja classificação varia em função da gravidade e tipo de lesões. Estas complicações podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos, afetando-os psicologicamente.

O tratamento da acne vulgar tem como objetivo controlar os fatores-chave do seu desenvolvimento, variando em função da sua classificação. O seu tratamento farmacológico assenta em terapêutica tópica e/ou sistémica.

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas terapêuticas inovadoras para o tratamento e resolução das lesões da acne, onde se incluem os dispositivos médicos, nomeadamente a terapia fotodinâmica, com recurso a *lasers* e outras fontes de luz, os dispositivos médicos tópicos, as técnicas de *microneedling*, entre outras. Esta é ainda uma área em desenvolvimento, no sentido em que novos estudos devem ser realizados de forma a estabelecer a eficácia e segurança destas técnicas com maior rigor.

Palavras-chave: Acne vulgar; Terapêutica farmacológica; Dispositivos médicos; Terapias à base de luz.

Abstract

Acne vulgaris is a chronic skin disease that affects up to 80% of the population. Its key development factors are sebum production, follicular hyperkeratinization, bacterial colonization and immune and inflammatory response, which can be influenced by a set of external factors.

It is a multifactorial pathology, which originates lesions of various etiologies and whose classification depends on the severity and type of lesions. These complications can have a significant impact on the quality of life of individuals, affecting them psychologically.

Acne vulgaris treatment aims to control the key development factors, depending on its classification. Its pharmacological treatment is based on topical and/or systemic therapy.

In recent years, innovative therapies have been developed for the treatment and resolution of acne lesions, including medical devices, namely photodynamic therapy, using lasers and other light sources, topical medical devices, microneedling techniques, among others. This is still an area under development, in the sense that further studies must be carried out to establish the effectiveness and safety of these techniques with greater accuracy.

Keywords: Acne vulgaris; Pharmacological therapy; Medical devices; Light-based therapies.

I. Introdução

A Acne é uma doença dermatológica crónica, com elevada prevalência a nível mundial, já que afeta cerca de 80% da população em algum momento da vida¹. É uma situação clínica principalmente associada à adolescência, no entanto todas as faixas etárias podem ser afetadas².

Também conhecida como *acne vulgaris* ou acne vulgar (AV), é uma doença maioritariamente de cariz inflamatório¹, cuja causa é o bloqueio ou inflamação das unidades pilossebáceas, que são constituídas pelo folículo piloso e pelas glândulas sebáceas anexas. Afeta maioritariamente as áreas corporais com maior densidade de folículos sebáceos, como a face, o tórax e as costas². As lesões causadas pela AV incluem comedões abertos e fechados, pápulas inflamatórias, pústulas e nódulos³. Cerca de 20% dos casos de AV evoluem para acne grave, que, quando não tratada, pode provocar cicatrizes permanentes².

As formas mais severas e complicadas da AV estão muitas vezes associadas a um efeito psicológico a curto prazo, com potencial para se tornar grave e persistente. A diminuição da autoestima pode levar ao afastamento social, depressão e assim à deterioração da qualidade de vida do indivíduo com acne^{1,4}.

O principal objetivo do tratamento da AV é prevenir as complicações a longo prazo². Conhecer a fisiopatologia da doença e as opções terapêuticas existentes são algumas das ferramentas essenciais para a prática clínica⁴, nomeadamente para a intervenção do Farmacêutico no tratamento e controlo da AV.

2. Epidemiologia

A AV é considerada uma doença do foro dermatológico muito comum, já que afeta 80 a 85% dos jovens^{1,2,4,5}. Na maioria dos casos, tem início durante a puberdade, no entanto também se pode iniciar mais tarde, já durante a idade adulta, aos 25 ou mais anos⁵.

A AV apresenta-se como uma das doenças de pele com maior prevalência em todo o mundo, tendo mesmo sido classificada em 2010 como uma das dez doenças mais prevalentes em todo o mundo⁶.

Um estudo realizado em cinco países europeus, incluindo Portugal, concluiu que a AV é a segunda doença de pele com maior prevalência nesses países⁷. Um estudo de prevalência desta patologia na região Norte de Portugal observou que 42,1% dos indivíduos com menos de 15 anos apresentava sinais de acne. Observou ainda que dos 15 aos 29 anos esta prevalência rondava os 55,8%, dos 30 aos 40 anos cerca de 9,2% e nos indivíduos com idade superior a 40 anos 2,1%⁸. Já num outro estudo, também realizado no Norte de Portugal, com mais de mil alunos dos 10 aos 12 anos, conclui-se que a prevalência da AV nesta população rondava os 82%⁹.

A AV atinge ambos os sexos, no entanto tem tendência a apresentar-se de forma mais grave nos indivíduos do sexo masculino e de forma mais persistente nos indivíduos do sexo feminino. Tem uma incidência inferior em indivíduos asiáticos e negros⁵.

3. Fisiopatologia

A AV é uma patologia multifatorial, que afeta a unidade pilossebácea, constituída pelo folículo piloso e pelas respectivas glândulas sebáceas adjacentes², cujo bloqueio e inflamação provoca a erupção de um comedão dentro do próprio folículo, condição essa que se denomina AV¹⁰. Este processo acontece geralmente durante a fase da adolescência, quando é atingido um pico hormonal associado à própria idade⁴.

A componente genética assume um importante papel na predisposição para a acne daqueles com historial familiar de acne, pois o número e o tamanho das glândulas sebáceas e a sua atividade são características hereditárias. A hereditariedade da acne é de 80% quando se refere ao primeiro grau de parentesco^{2,5}.

3.1. Fatores-chave no desenvolvimento da acne vulgar

Existem quatro fatores-chave no desenvolvimento da AV: produção de sebo, hiperqueratinização folicular, colonização bacteriana e mecanismos inflamatórios complexos envolvendo imunidade inata e adquirida¹¹.

- Produção de sebo: a atividade das glândulas sebáceas é influenciada por hormonas circulantes no organismo, em particular as androgénicas, nomeadamente a testosterona, o sulfato de dehidroepiandrosterona e androstenediona. Nos recetores das glândulas sebáceas, ocorre a redução destas hormonas em dihidrotestosterona, que induz o aumento da produção de sebo e a sua excreção^{2,4,10}.
- Hiperqueratinização folicular: a estimulação androgénica induz também anomalias na diferenciação dos queratinócitos no próprio folículo piloso⁴. O bloqueio destes folículos impede a correta drenagem do sebo⁵, provocando o entupimento do ducto pilossebáceo² e a assim a formação de um microcomedão, que poderá evoluir para um comedão¹⁰.
- Colonização bacteriana: o folículo pode ser colonizado por *Cutibacterium acnes*, anteriormente denominado *Propionibacterium acnes*¹², e *Staphylococcus albus*^{2,4,10}. Estas bactérias induzem alterações nos lípidos naturalmente presentes no sebo, libertando ácidos gordos livres, que apresentam propriedades pró-inflamatórias⁴.
- Resposta imunitária e inflamatória: ocorre a libertação de diversos mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas inflamatórias, péptidos antimicrobianos, metaloproteases, interleucinas 12 e 18 e fator de necrose tumoral^{1,2}, que levam à

rotura da parede do folículo. Esta reação é responsável pelo surgimento de uma lesão inflamatória^{4,5}.

A terapêutica atual tem ação nestes quatro fatores-chave do desenvolvimento da acne, quer a nível do controlo das agudizações, como na manutenção a longo prazo¹⁰.

3.2. Apresentação clínica da acne vulgar e classificação

Do ponto de vista clínico, a AV classifica-se em não-inflamatória e inflamatória, com base no tipo de lesão predominante e na sua extensão¹². A AV é diagnosticada com base na observação clínica do doente¹⁰.

Lesões não inflamatórias (comedão)

É a lesão elementar e primária da acne.

- Comedão fechado: a obstrução pelo excesso de produção de sebo ocorre profundamente, o que faz com que o conteúdo não esteja exposto à superfície. É vulgarmente denominado “ponto branco”.
- Comedão aberto: ocorre distensão do folículo piloso, tornando-o aberto à superfície. Aqui ocorre ainda deposição de melanina e oxidação do conteúdo, tornando-se de cor escura, razão pela qual é vulgarmente conhecido como “ponto negro”.

Lesões inflamatórias

- Pápula: pequena elevação da pele, geralmente avermelhada. Forma-se por inflamação do folículo, dando origem a edema e eritema.
- Pústula: assemelha-se em muito à pápula, no entanto apresenta na região central um bolsa de pus devido à resposta imunitária do organismo. É vulgarmente conhecida como “borbulha”.
- Nódulo: lesão sólida e elevada, com tamanho superior a 5 mm, podendo chegar aos 2 cm. É geralmente uma lesão com alguma dor associada.
- Quisto: comedão de grandes dimensões que já sofreu várias ruturas e encapsulações. Caracteriza-se por ser saliente, tenso e de conteúdo pastoso.
- Cicatriz: é uma depressão irregular da pele, que resulta da destruição do folículo piloso pela reação inflamatória provocada pela acumulação de sebo^{2,4,10-13}.

Segundo a Sociedade Americana de Dermatologia, não existe atualmente nenhum sistema de classificação da AV que possa ser recomendado como universal¹¹. Ainda assim, a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia definiu uma diretriz cujo objetivo passa por melhorar a qualidade de tratamento da AV em geral, reduzir as situações de AV consideradas grave e as cicatrizes, promover uma maior adesão à terapêutica e ainda moderar a resistência aos antibióticos. Esta mesma diretriz subdivide a AV em três apresentações distintas: acne comedônica, acne pápulo-pustulosa e acne nódulo-quística.

- Acne comedônica: presença de lesões clinicamente não inflamatórias, que incluem comedões abertos (pontos negros) e fechados (pontos brancos). As lesões distribuem-se homogeneamente pela face. Podem também surgir pequenas lesões inflamatórias, ainda que em número reduzido.
- Acne pápulo-pustulosa: apresenta uma mistura de lesões não inflamatórias e inflamatórias. As lesões inflamatórias são na sua maioria superficiais e incluem pápulas e pústulas, com diâmetro igual ou inferior a 5 mm, que podem evoluir para pústulas ou nódulos profundos, em estados mais graves da doença. Originam frequentemente cicatrizes.
- Acne nódulo-quística: é uma forma rara, mas grave de acne, que afeta com maior frequência homens adultos. Apresenta nódulos de diferentes dimensões, cujo tamanho pode ser superior a 1 cm, e podem estender-se por grandes áreas do corpo, frequentemente resultando em lesões dolorosas. As lesões geralmente ocorrem no tronco e membros superiores, sendo as lesões faciais menos comuns. Originam frequentemente cicatrizes extensas e profundas¹⁴.

Do ponto de vista da gravidade da doença, a AV classifica-se em ligeira, moderada e grave, com base no número de lesões, extensão e severidade do quadro clínico⁴.

3.3. Fatores agravantes da acne

Existe um conjunto de acontecimentos que podem influenciar a forma como a AV ocorre, tais como a dieta, o estilo de vida e os hábitos de cuidados da pele.

A dieta que um indivíduo pratica não é considerada um fator desencadeante da AV *per si*. No entanto, foi demonstrada uma relação entre a severidade da AV e a ingestão de alimentos com elevado teor de hidratos de carbono, que, devido ao seu elevado índice glicémico, fazem aumentar os níveis de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina

tipo I. Estes, por sua vez, fazem aumentar a produção sebácea. Outros alimentos que parecem agravar a AV são o leite, os produtos lácteos, as gorduras saturadas, os alimentos altamente processados e as bebidas açucaradas, bem como o déficit de ácidos gordos polinsaturados ómega-3^{4,12,13}.

Diversos estudos indicam uma relação entre o agravamento da AV e as diferentes fases do ciclo menstrual¹³. De facto, antes do início do período menstrual ocorre uma diminuição da abertura do folículo pilosebáceo, o que provoca estrangimentos no fluxo de sebo. O processo das crises de acne pré-menstrual é ainda desconhecido, no entanto estima-se que quase metade das mulheres sintam um agravamento da acne antes do início da menstruação^{15,16}.

Outros fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão da acne, tais como o *stress*, o tabaco, alguns fármacos e cosméticos^{12,13}. Estudos indicam uma correlação entre a severidade da AV e o aumento do *stress*, sugerindo que o *stress* emocional tem efetivamente uma influência significativa na acne¹⁷. Já sobre as consequências do consumo de tabaco na AV, vários estudos indicam que o tabagismo é um potencial fator desencadeante e agravante da acne, no entanto não é possível estabelecer uma relação causal clara entre estes¹⁸. Várias classes de fármacos foram indicadas como potenciais desencadeantes da acne, entre eles os corticosteróides, os antiepiléticos, os antidepressivos, os antipsicóticos e os bloqueadores dos canais de cálcio¹³.

4. Tratamentos convencionais

O tratamento da AV tem como principal objetivo controlar os fatores-chave no desenvolvimento desta, ou seja, diminuir a produção de sebo, controlar a hiperqueratinização folicular, restringir a proliferação microbiana e controlar a resposta inflamatória.

A terapêutica varia em função do tipo e severidade da acne⁵, pelo que se tem vindo a fazer um esforço no sentido de padronizar o seu diagnóstico e terapêutica e assim chegar a recomendações terapêuticas consensuais dentro da comunidade científica¹⁴. Ainda assim, o *Portuguese Acne Advisory Board (PAAB)* defende que, devido à sua complexidade, a terapêutica da AV deve ser a mais individualizada possível¹⁹.

4.1. Tratamento tópico

A terapêutica tópica é indicada em casos de acne ligeira a moderada, como a acne comedónica, ou como adjuvante nos tratamentos sistémicos em casos de formas graves de acne¹⁴. As moléculas mais comumente utilizadas são os retinoides, os antibióticos tópicos, o peróxido de benzoílo (BPO) e o ácido azelaico.

4.1.1. Retinoides

Os retinoides são considerados a primeira linha de tratamento na acne ligeira a moderada¹⁹. Os retinoides, que derivam da vitamina A², apresentam propriedades anti-inflamatórias, regulam a hiperqueratinização folicular e inibem a comedogénese, ou seja, impedem a formação de novos comedões. Assim, têm como resultado a diminuição do número de micromedões, de comedões já formados e também das lesões inflamatórias^{12, 13, 14}.

Por norma, a acne comedónica responde bem à terapêutica com retinoides tópicos, onde se incluem a tretinoína, a isotretinoína e o adapaleno, sendo este último o menos irritante para a pele. A tretinoína e a isotretinoína apresentam similar redução da comedogénese, já o adapaleno tem um início de ação mais lento, no entanto é mais bem tolerado e menos irritante para a pele¹⁹.

O uso de retinoides tópicos pode levar a alguma irritação cutânea, vermelhidão e um aumento da fotossensibilidade da pele, pelo que a sua utilização é recomendada preferencialmente à noite e o uso de proteção solar adequada durante o dia². Devem ser aplicados 20 a 30 minutos depois da lavagem e secagem do rosto, uma a duas vezes por dia²⁰.

4.1.2. Antibióticos tópicos

Os antibióticos tópicos são comumente utilizados no tratamento da acne inflamatória ligeira a moderada, pois apresentam não só ação antibacteriana, como também anti-inflamatória^{11,13,14}. Os antibióticos tópicos mais utilizados são a eritromicina e clindamicina, sendo atualmente esta a opção preferencial devido ao aumento de resistências bacterianas à eritromicina tópica¹².

De facto, os antibióticos tópicos não são recomendados em monoterapia, devido ao risco de existirem resistências bacterianas. Devem assim ser usados em combinação com retinoides tópicos ou com BPO, para potenciar a resposta terapêutica do indivíduo².

Os antibióticos tópicos aplicam-se uma ou duas vezes por dia, sendo, no geral, bem tolerados, no entanto podem provocar alguma irritação cutânea. O tratamento com recurso a estes agentes deve limitar-se a 4 a 6 semanas²⁰.

4.1.3. Peróxido de benzoílo

O BPO é um agente antimicrobiano, cuja utilização tem vindo a aumentar em detrimento dos antibióticos tópicos. Apresenta ação antimicrobiana, anti-inflamatória e comedolítica ligeira¹⁹. É utilizado em lesões inflamatórias e não inflamatórias, tendo como vantagem não estar associado a resistências bacterianas².

Encontram-se disponíveis associações de BPO e retinoides tópicos, o que permite uma ação terapêutica nos vários fatores-chave do desenvolvimento da acne^{14,19}. O BPO aplica-se uma a duas vezes por dia²⁰, podendo provocar alguma secura da pele, vermelhidão e descamação¹².

4.1.4. Ácido azelaico

O ácido azelaico é usado no tratamento da acne inflamatória ligeira a moderada¹¹. Apresenta propriedades comedolíticas, antibacterianas e anti-inflamatórias, e é geralmente bem tolerado¹². Pode ser considerado um tratamento de segunda linha², ou então pode ser utilizado como adjuvante nos tratamentos com recurso a outros agentes, como antibióticos sistémicos e retinoides tópicos¹⁴.

4.1.5. Combinações fixas

A combinação de dois agentes terapêuticos constitui a primeira escolha para a acne pápulo-pustulosa, sendo por isso vantajosa a combinação fixa desses dois agentes terapêuticos na mesma formulação tópica. Uma vez que atuam em diversos fatores-chave do

desenvolvimento da AV, são consideradas formulações eficazes e com reduzidos efeitos indesejáveis, permitindo também uma maior adesão ao tratamento²¹.

Em Portugal, existem as seguintes combinações fixas: adapaleno + BPO, clindamicina + BPO e eritromicina + isotretinoína²⁰.

4.2. Tratamento sistémico

Quando as formulações de uso tópico são consideradas insuficientes no tratamento e controlo da AV, o recurso aos fármacos sistémicos deve ser equacionado. Estes, em combinação com os fármacos de uso tópico, permitem o controlo das formas mais severas da AV^{11, 14, 20}.

Existem as seguintes opções terapêuticas sistémicas: antibióticos orais, terapia hormonal e retinoides orais (isotretinoína).

4.2.1. Antibióticos orais

Os antibióticos orais são indicados no tratamento da acne moderada a grave e nas formas de acne inflamatória resistente ao tratamento tópico¹¹. Além da sua ação antibacteriana, possuem ação anti-inflamatória relevante²¹. O arsenal terapêutico disponível inclui as tetraciclinas, de primeira e segunda geração, os macrólidos, as quinolonas, o trimetoprim, as penicilinas e as cefalosporinas¹¹.

As tetraciclinas são recomendadas como terapêutica de primeira linha¹³, devido à sua eficácia, segurança e eventuais resistências bacterianas a outras classes terapêuticas. A tetraciclina de primeira geração, cloridrato de tetraciclina, e as tetraciclinas de segunda geração, doxiciclina e minociclina, apresentam frequências de administração distintas. No primeiro caso, devem ser administrados 500 mg de cloridrato de tetraciclina, duas vezes por dia. Nas tetraciclinas de segunda geração, a administração ocorre em dose diária única de 100 mg, tanto de doxiciclina como de minociclina. Assim, deve ser dada preferência às tetraciclinas de segunda geração, uma vez que há uma maior adesão à terapêutica e um menor risco de descontinuação inadequada da terapêutica, o que poderia comprometer o sucesso do tratamento^{19,20}.

Os macrólidos usados no tratamento da AV incluem a eritromicina, a azitromicina e a claritromicina¹⁹. Para contornar possíveis resistências bacterianas a esta classe farmacológica, a sua utilização deve ser restringida às situações em que as tetraciclinas estejam

contraindicadas, como é o caso das crianças com idade inferior a oito anos e das mulheres grávidas¹¹. Assim, os macrólidos são recomendados como terapêutica de segunda linha¹³.

O uso das quinolonas, do trimetoprim, das penicilinas e das cefalosporinas deve ser reservado aos doentes que não respondem ou que não toleram as tetraciclina e os macrólidos ou que apresentem resistência ao tratamento¹¹.

De realçar que o uso concomitante de antibióticos por via tópica e sistémica não é recomendado, uma vez que aumenta a probabilidade de se desenvolverem resistências bacterianas²⁰. Pelo mesmo motivo, o uso de antibióticos orais deve ser feito durante o menor período de tempo possível^{11,12}, sendo 12 semanas o tempo médio de tratamento².

Como forma de prevenir as resistências bacterianas e ainda aumentar a eficácia do tratamento, a terapêutica com antibióticos sistémicos deve ser acompanhada do uso concomitante de terapêutica tópica, nomeadamente BPO ou um retinoide. A aplicação tópica de BPO deve ser continuada nas fases de manutenção, após a conclusão da terapia antibiótica sistémica^{12,14}.

4.2.2. Terapia hormonal

A AV é uma doença que depende de hormonas androgénicas, já que, ao ligarem-se às glândulas sebáceas, fazem aumentar a produção de sebo e assim contribuir para o processo de formação dos comedões e das lesões acneicas^{2,4,10}. Deste modo, um tratamento que reduz a concentração plasmática e periférica destas hormonas é eficaz na diminuição da produção de sebo e consequentemente na regulação da comedogénese²¹.

O tratamento hormonal da AV é eficaz e está indicado nos seus vários graus de severidade e em várias situações clínicas: na acne ligeira como coadjuvante dos tratamentos tópicos, em pacientes do sexo feminino que não desejem engravidar; na acne moderada como terapia sistémica de primeira linha; na acne severa como terapia sistémica de primeira linha; como método anticoncepcional em mulheres a receber tratamento com retinoides; em mulheres que sintam um agravamento pré-menstrual do seu quadro clínico¹⁹.

Atualmente, existem dois grupos principais de terapias hormonais: os anticoncepcionais orais combinados e os fármacos hormonais não anticoncepcionais.

Os contraceptivos orais combinados (COC) são eficazes no tratamento da AV, devido às suas propriedades antiandrogénicas. Este grupo farmacológico atua através do bloqueio da ação dos androgénios nos recetores das glândulas sebáceas, da redução da produção destas hormonas nos ovários e do aumento da concentração sérica da globulina de ligação a estas

hormonas sexuais. Estas ações fazem com que haja uma diminuição da biodisponibilidade das hormonas androgénicas¹¹.

Os COC associam um estrogénio, normalmente o etinilestradiol, a um progestativo, como o levonorgestrel, o desogestrel e o gestodeno, ou a um antiandrogénico, como o acetato de ciproterona, a drospirenona, o acetato de cloromadinona e o dienogest^{20,22}. Apesar de alguns progestativos terem um efeito androgénicos, este é sempre contrariado com o efeito antiandrogénico do estrogénio¹¹. A associação de COC com outros tratamentos, nomeadamente tratamentos tópicos ou mesmo antibióticos sistémicos¹⁴, potencia a terapêutica, uma vez que a terapia hormonal pode levar até três a ter efeitos visíveis^{11,12}.

Pode também recorrer-se a outros fármacos com propriedade antiandrogénicas não anticoncepcionais, como é o caso da espironolactona e da flutamida²².

A espironolactona é uma antagonista do recetor da aldosterona com atividade antiandrogénica potente, já que diminui a produção de testosterona e inibe competitivamente a ligação desta aos recetores androgénicos das glândulas sebáceas¹¹. A dose diária habitual varia entre os 50 e os 200 mg¹⁹. Deve ser usada em combinação com um contraceutivo oral, uma vez que a gravidez está contraindicada devido ao potencial efeito feminizante do feto do sexo masculino^{2,13}. Deve haver monitorização regular do potássio sérico, devido ao risco de hipercaliémia^{13,22}.

A flutamida é um bloqueador seletivo dos recetores androgénicos. Apesar de estar aprovado em Portugal para o cancro da próstata, tem sido usada *off-label* em vários países no tratamento da AV¹³, sendo eficaz na redução das lesões quando associada a um COC. A dose diária habitual no tratamento da AV varia entre os 125 e os 250 mg. Existe o risco de insuficiência hepática grave, pelo que, caso a flutamida seja considerada clinicamente benéfica, deve haver monitorização regular da função hepática^{11,19}.

4.2.3. Retinoides orais (isotretinoína)

A isotretinoína é um retinoide de uso sistémico altamente eficaz no tratamento da acne severa nodular, da AV resistente ao tratamento com outros agentes e na AV com recidivas rápidas após o término da terapia com recurso a antibióticos^{2,11,14,21}. Apresenta várias frentes de ação, já que reduz a produção sebácea, por diminuição do tamanho da glândula sebácea e da sua capacidade produtora de sebo; reduz a formação de novos comedões, pela normalização da queratinização folicular; controla a proliferação bacteriana; reduz a inflamação¹⁹.

Na acne pápulo-pustulosa grave ou nodular moderada a dose recomendada é de 0,3-0,5 mg/kg/dia, enquanto para a acne nodular grave a dose diária pode ir até 0,5-1,0 mg/kg/dia, durante pelo menos seis meses.

A isotretinoína é teratogénica, pelo que está contraindicada na gravidez. Além disso, às mulheres em idade fértil com potencial para engravidar deve ser aconselhado um anticoncepcional oral, um mês antes de iniciar e outro depois de concluir o tratamento com isotretinoína^{2,11,13,14}.

Os efeitos adversos da isotretinoína são dose-dependentes, mas de fácil controlo se tomadas as devidas medidas de controlo e mitigação¹⁹. Incluem dores osteoarticulares, mialgias, secura ocular e das mucosas, irritação cutânea, fotossensibilidade, *rash* cutâneo, dores de cabeça e hiperlipidémia^{11,12,19}. A prevenção e o tratamento precoce desses eventos adversos são importantes. Deve ser feita a hidratação dos lábios e mucosa nasal, lubrificação dos olhos, hidratação e proteção solar adequada da pele². É recomendada a monitorização da função hepática e do perfil lipídico antes de se iniciar o tratamento, um mês depois e a cada três meses, se necessário^{13,14}.

Ao tratamento com isotretinoína podem associar-se tratamentos tópicos, mas devem ser evitados os fármacos possivelmente irritantes, como é o caso do BPO e dos retinoides tópicos¹⁹.

4.3. Algoritmo terapêutico

Segundo o PAAB, o algoritmo terapêutico pretende orientar os profissionais de saúde na identificação, classificação e tratamento da AV, sem os limitar ou restringir, pelo que deve ser interpretado e adaptado à situação clínica de cada indivíduo¹⁹.

O seguinte esquema (Figura 1) foi elaborado com base nas “*Guidelines of care for the management of acne vulgaris*” da Academia Americana de Dermatologia¹¹, nas “*European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne*” da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia¹⁴ e nas orientações do PAAB¹⁹.

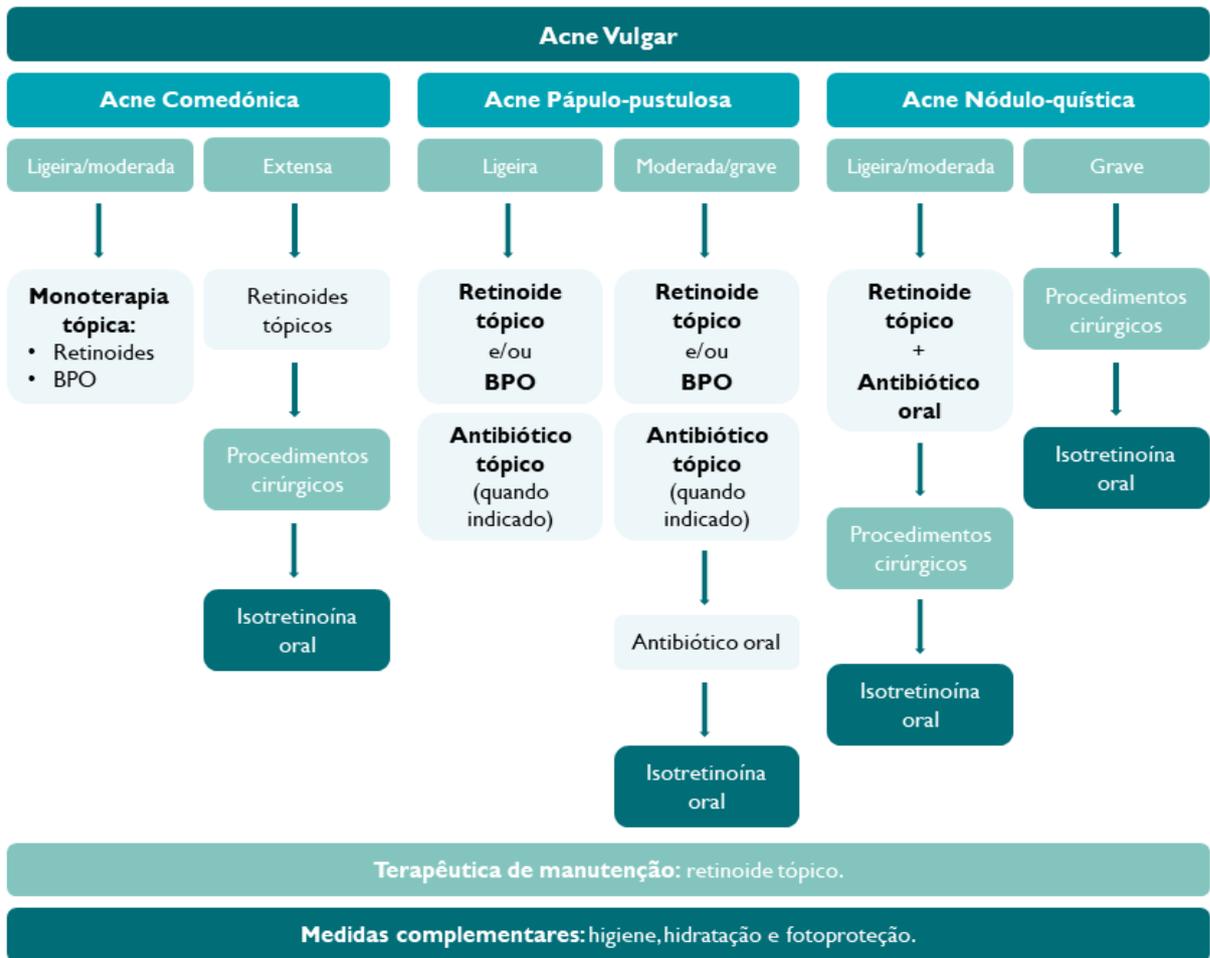


Figura I – Algoritmo terapêutico da AV. A esquematização das opções terapêutica tem como objetivo guiar os profissionais de saúde no tratamento da AV, com base na sua adequada identificação e classificação. (Adaptado de ¹⁹)

5. Dispositivos médicos

Por enquanto, a maioria dos tratamentos da AV baseia-se na terapêutica farmacológica. No entanto, um conjunto de terapias alternativas e inovadoras tem vindo a surgir no mercado ao longo dos últimos anos, onde se incluem os dispositivos médicos (DM)²³.

5.1. Definição

Segundo a alínea 1), do artigo 2º, do Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, um DM define-se como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, implante, reagente, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, para um ou mais dos seguintes fins médicos específicos:

- diagnóstico, prevenção, monitorização, previsão, prognóstico, tratamento ou atenuação de uma doença,
- diagnóstico, monitorização, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência,
- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo ou estado fisiológico ou patológico,
- fornecimento de informações por meio de exame *in vitro* de amostras provenientes do corpo humano, incluindo dádivas de órgãos, sangue e tecidos,

e cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios.”.

Importa também definir que, segundo a alínea 4), do artigo 2º, do presente regulamento, é classificado como dispositivo ativo “qualquer dispositivo cujo funcionamento depende de uma fonte de energia não gerada pelo corpo humano para esse efeito, ou pela gravidade, e que atua por alteração da densidade ou por conversão dessa energia. Não são considerados dispositivos ativos os dispositivos destinados a transmitir energia, substâncias ou outros elementos entre um dispositivo ativo e o doente sem produzir qualquer alteração significativa.” De realçar ainda que “o *software* é também considerado um dispositivo ativo”²⁴.

5.2. Classificação

Os DM classificam-se em quatro classes, em função da finalidade prevista e dos riscos intrínsecos à sua utilização. Assim, as classes de classificação dos DM são, por ordem crescente de risco, classe I, IIa, IIb e III²⁴.

5.3. Alguns dispositivos médicos usados no tratamento da acne

Nos últimos anos, surgiram várias terapias inovadoras para o tratamento e resolução das lesões da acne, com resultados bastante promissores e, alguns dos quais, mais rápidos que as atuais terapias médicas convencionais²³, onde se inclui uma variedade de *lasers*, outras fontes de luz, terapia fotodinâmica (TFD), DM tópicos e técnicas de *microneedling*.

5.3.1. Tratamentos à base de luz

A luz visível parece ser moderadamente eficaz no tratamento da acne vulgar. Este fenómeno surge de uma resposta natural à TFD, na qual ocorre destruição das bacterias responsáveis pela colonização dentro do próprio folículo pilossebáceo, o que leva à resolução seletiva das lesões acneicas. No entanto, esta exposição à luz ultravioleta (UV) deve ser moderada, devido aos efeitos que o excesso de exposição solar provoca na pele, tais como o envelhecimento prematuro e o aumento a longo prazo das lesões possivelmente cancerígenas²⁵.

Durante a proliferação bacteriana, há a síntese e acumulação de protoporfirina IX. Este composto tem um espectro de absorção de luz na região do visível já próximo do UV, sendo que o pico se situa na faixa do azul, numa região entre os 400 e os 415 nm de comprimento de onda. No espectro de absorção deste composto é ainda possível observar picos de absorção nas regiões do verde, amarelo e, em especial, do vermelho. Uma vez que as porfirinas intracelulares são compostos fotoativos, quando são ativadas pela luz, na presença de oxigénio, produzem-se moléculas de oxigénio singuleto, que desencadeiam uma reação fotoquímica tóxica, responsável pela destruição dos constituintes celulares, nomeadamente a mitocôndria. Esta reação ocorre rapidamente e foi já demonstrada em vários estudos *in vivo*^{26,27,28}.

Uma vez que a reação à TFD natural ocorre da mesma forma quando se trata de TFD exógena, isto é, por uma fonte artificial de radiação específica, pode dizer-se que a utilização de fotossensibilizador tópico se trata de uma alternativa viável aos tratamentos convencionais nos indivíduos que sofrem de AV^{26,27}.

Existem duas classes principais de DM que usam os *lasers* e a outras fontes de luz no tratamento da AV: aqueles que destroem a glândula sebácea em si e aqueles que destroem a bactéria *Cutibacterium acnes*, também ainda conhecida como *P. acnes*²³.

5.3.1.1. Dispositivos que destroem a bactéria *Cutibacterium acnes*

O conjunto de DM capazes de destruir a bactéria *Cutibacterium acnes* inclui fontes de luz azul e vermelha, *lasers* de luz verde, *lasers* de luz amarela e fontes de luz pulsada intensa.

O primeiro DM aprovado nos Estados Unidos da América pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da acne inflamatória leve a moderada foi o *Clear Light Acne Photoclearing™ System*, cuja fonte de energia é a luz azul de banda estreita e de alta intensidade. No Reino Unido, está aprovado o dispositivo *OmniLux Blue™* para o tratamento de lesões inflamatórias da acne, que utiliza um emissor LED de luz azul como fonte de energia e cuja eficácia ronda os 74%²³. Vários estudos clínicos confirmam a sua eficácia, relatando uma eficácia entre os 60% e os 80%.

Num estudo feito por Gold MH, em 2003, 40 participantes foram submetidos ao tratamento com luz azul, duas vezes por semana, e avaliados um e três meses depois da conclusão deste, tendo sido reportada uma redução de 43% no número de lesões inflamatórias²⁹. Um outro estudo, liderado por Kawada A, em 2002, mostrou uma redução de cerca de 64% na acne inflamatória leve a moderada nos 30 participantes submetidos a terapia com luz azul, duas vezes por semana durante cinco semanas³⁰.

Por outro lado, um estudo realizado por Papageorgiou *et al.* descreve que a utilização de um sistema misto de luz azul e vermelha, 415 e 660 nm, respetivamente, melhora significativamente a redução das lesões inflamatórias da AV, passando a ter uma eficácia de 76%, contra os 58% no grupo de participantes que foi submetido apenas a luz azul. Deste estudo pode assim concluir-se que a fototerapia com luz mista azul e vermelha é eficaz no tratamento da AV leve a moderada, sem efeitos adversos significativos a curto prazo³¹.

Outro tipo de DM usado na TFD da acne são os *lasers* de luz verde, cujo comprimento de onda ronda os 532 nm. Estes *lasers* são DM eficazes no tratamento das lesões provocadas pela acne inflamatória. Tal como acontece com os DM que usam a luz azul, a energia absorvida pela protoporfirina IX faz com que haja a destruição das bactérias presentes nessas lesões^{23,29}. De facto, um estudo desenvolvido por Bowes *et al.*, no ano de 2003, avaliou a eficácia do *laser* a 532 nm no tratamento de lesões inflamatórias leves a moderadas em 11 participantes, tendo estes sido submetidos a quatro sessões de tratamento apenas em metade da face e a sua

condição avaliada um mês depois da última sessão de tratamento. Este estudo revelou que o número de lesões de acne diminuiu cerca de 36% e que a produção de sebo caiu cerca de 28%, em comparação à metade da face que serviu de controle³².

Já a utilização de *lasers* de luz amarela pulsada no tratamento das lesões da AV inflamatória é uma prática clínica regular nos Estados Unidos da América, no entanto existe uma carência de evidência científica que comprove a sua eficácia e perfil de segurança²³. Ainda assim, um estudo em 2003 liderado por Seaton ED demonstrou a eficácia deste *laser* no tratamento de lesões inflamatórias em 41 indivíduos, dos quais 31 receberam efetivamente o tratamento e 10 receberam tratamento placebo. Três meses após o tratamento, o grupo de indivíduos que tinha recebido o tratamento com o *laser* de luz amarela pulsada teve uma melhoria significativa da sua condição clínica, já que houve uma redução no número total de lesões na ordem dos 50% e uma redução no grau de inflamação das lesões também na ordem dos 50%³³.

Quanto às fontes de luz pulsada intensa, estas têm sido usadas no tratamento das lesões inflamatórias da acne ao longo dos últimos anos, apesar da ausência de evidência clínica sustentada²³. Ao contrário dos *lasers*, a luz pulsada intensa fornece uma fonte de luz intensa cujo comprimento de onda se situa entre os 500 e os 1200 nm, ou seja, desde o visível até para lá do infravermelho. Esta fonte de luz pode ser modificada por filtros específicos, de forma a ser fornecida uma radiação com um comprimento de onda específico²⁸.

O primeiro DM de luz intensa pulsada aprovado nos Estados Unidos da América para o tratamento da AV foi o *ClearTouch*TM²³. Um estudo desenvolvido por Elmen *et al.*, em 2004, no qual 19 pacientes com acne leve a moderada foram submetidos a um tratamento com o dispositivo *ClearTouch*TM, que usa a luz intensa pulsada com comprimento de onda entre os 430 e os 1100 nm, duas vezes por semana, durante quatro semanas, demonstrou uma redução de mais de 80% quer das suas lesões inflamatórias, quer das não inflamatórias, dois meses após a última sessão de tratamento com este método de fototerapia. Este estudo concluiu assim que o dispositivo *ClearTouch*TM é eficaz e seguro no tratamento da AV³⁴.

Apesar de parecem seguros e eficazes no tratamento da AV e de serem já largamente utilizados na prática clínica atual, em particular nos Estados Unidos da América, devem ser realizados mais estudos com os diversos tipos de fototerapia existentes, no sentido de estabelecer de forma mais rigorosa a relação causal entre estes DM, a destruição das bactérias responsáveis pela proliferação microbiana na pele e a própria acne²³.

5.3.1.2. Dispositivos que destroem a glândula sebácea

Os DM que destroem as glândulas sebáceas e a unidade pilosebácea incluem *lasers* cujo espectro da luz se situa no infravermelho e dispositivos de radiofrequência usados em monoterapia. Este conjunto de *lasers* infravermelhos inclui o *CoolTouch CT3™*, cujo comprimento de onda se situa nos 1320 nm, o *SmoothBeam™*, nos 1450 nm, e o vidro de érbio *Aramis™*, de 1540 nm²³.

Paithankar e a sua equipa utilizaram o laser *SmoothBeam™* num estudo que envolveu 27 participantes com acne nas costas. Os participantes foram submetidos a quatro sessões de tratamento com este *laser*, cujo comprimento de onda é de 1450 nm, com intervalos de três semanas entre elas, numa área equivalente a metade da área total afetada pela acne, para que pudesse existir o controlo do estudo. A avaliação clínica foi feita seis meses depois da última sessão de tratamento, tendo sido observadas reduções das lesões inflamatórias próximas dos 100%, em quase todos os participantes³⁵.

Em relação ao *laser* vidro de érbio de 1540 nm, um estudo dinamizado por Angel *et al.* avaliou a eficácia deste *laser* no tratamento da AV de 25 participantes. Seis meses após a última sessão, de um total de quatro sessões de tratamento, com intervalos de quatro semanas entre elas, observou-se uma redução média de 71% das lesões de acne. O tratamento mostrou-se assim ser eficaz e seguro, já que nenhum efeito adverso grave foi reportado³⁶. Um outro estudo também avaliou a eficácia deste *laser* de 1540 nm no tratamento da AV, tendo alcançado valores semelhantes ao referido anteriormente. Bogle e a sua equipa submeteram 15 pacientes a quatro sessões de tratamento, com intervalos de duas semanas entre elas, e avaliaram a sua condição clínica seis e nove meses após a última sessão de tratamento, tendo obtido taxas de redução das lesões inflamatórias de 68% e 72%, respetivamente. Este estudo também não identificou nenhum evento adverso após os tratamentos³⁷.

O dispositivo de radiofrequência *ThermaCool™* foi testado num estudo realizado por Ruiz-Esparza *et al.*, onde 22 pacientes foram submetidos a tratamento com este aparelho em duas sessões espaçadas no tempo e avaliados passado um período de um a oito meses. Independentemente do tempo decorrido desde a última sessão, a redução das lesões inflamatórias foi visível e rondou os 82% na generalidade dos pacientes³⁸. Apesar do resultado bastante positivo deste estudo, mais ensaios clínicos deverão ser realizados para estabelecer de forma mais concreta a eficácia e perfil de segurança dos DM de radiofrequência, usados em monoterapia no tratamento da acne inflamatória moderada a grave²³.

Dentro dos dispositivos que destroem as glândulas sebáceas, existe ainda um conjunto de dispositivos que apenas destrói parcialmente estas glândulas, cujo conceito é mais recente e muito promissor no tratamento da acne moderada a grave. Este conjunto de dispositivos recorre ao uso tópico do ácido 5-aminolevulínico a 20% (5-ALA), em associação a TFD. Após a aplicação tópica do 5-ALA, verifica-se uma acumulação intracelular de porfirinas nas lesões cutâneas a tratar, que, ao reagirem com o oxigénio por ativação da luz, são responsáveis pela destruição dos constituintes celulares, levando assim à morte celular²⁶.

Em Portugal, está aprovado o Metvix 160 mg/g creme, que contém 160 mg/g de aminolevulinato de metilo (na forma de cloridrato), equivalente a 16% de aminolevulinato de metilo (na forma de cloridrato). Este produto está indicado no tratamento de queratoses actínicas finas ou não hiperqueratósicas e não pigmentadas da face e couro cabeludo e no tratamento de carcinomas basocelulares superficiais e/ou nodulares apenas quando outras terapêuticas sejam consideradas desadequadas e de carcinoma espinocelular *in situ* (Doença de Bowen) quando a excisão cirúrgica é considerada menos adequada. Antes de iniciado o tratamento com Metvix, a superfície da lesão deve ser limpa e as crostas removidas. De seguida, a superfície a tratar deve ser coberta com uma camada fina de Metvix e só depois exposta à fonte de luz, que pode ser natural ou artificial, com recurso a lâmpadas com um espectro de luz contínuo a um determinado comprimento de onda³⁹. No entanto, o uso deste medicamento no tratamento de lesões da acne não está aprovado na Europa²³.

De facto, o tratamento da AV com o 5-ALA em TFD tem sido estudado ao longo dos últimos anos²⁶. Hongcharu e a sua equipa estudaram o uso de 5-ALA no tratamento da acne em 22 pacientes. Antes da exposição a uma fonte de luz pulsada intensa, o 5-ALA deve ser aplicado e depois incubado por um período de três horas. Foi reportada uma melhoria significativa após quatro sessões de tratamento semanais, tendo, no entanto, sido reportado um período de agravamento dos sintomas entre o início do tratamento e o início dos primeiros sinais de melhoria, que é chamado de “efeito TFD”. Apesar da eficácia reportada, foram identificados alguns efeitos indesejáveis, como hiperpigmentação pós-inflamatória, descamação superficial e formação de crostas^{26,40}.

Vários outros estudos foram realizados no sentido de estabelecer a eficácia e segurança do tratamento da acne inflamatória moderada a grave com as TFD com o 5-ALA. Goldman e a sua equipa trataram 22 pacientes com acne inflamatória moderada a grave com luz azul, tendo o grupo sido separado em dois, no qual o primeiro grupo foi tratado com 5-ALA e o segundo apenas com a luz azul. Os tratamentos ocorreram em ambos os grupos duas vezes por semana, durante 2 semanas. No entanto, foi reportada uma resposta superior no grupo

tratado com luz azul e 5-ALA em comparação ao grupo apenas tratado com a luz azul, sem que nenhum efeito indesejável tivesse sido confirmado⁴¹. Já Gold *et al.* realizou os seus estudos com base num tratamento com 5-ALA e luz intensa pulsada uma vez por semana. Passados três meses desde a última sessão de tratamento, 12 dos 15 pacientes apresentaram uma redução de 72% nas lesões inflamatórias⁴².

Apesar dos resultados promissores destes e outros estudos sobre o uso de 5-ALA e TFD no tratamento das lesões inflamatórias da AV, mais estudos devem ser realizados no sentido de apurar a eficácia e seguranças desta terapêutica em crescimento exponencial na prática clínica^{23,26,43}.

5.3.1.3. Terapia fotodinâmica no futuro

Atualmente estão a ser desenvolvidos vários estudos no sentido de aprimorar a TFD na resolução das lesões da AV. O objetivo dos estudos atuais passa por preparar a pele para a TFD e assim aumentar a penetração fotoquímica, potenciando os efeitos desta. Estas estratégias incluem *microneedling* e o uso de fármacos com efeito *peeling*, como é o caso do ácido glicólico e do ácido tricloroacético. Estão ainda em análise variações químicas da molécula de 5-ALA, como forma de aumentar a sua eficácia e segurança, nomeadamente o hexil-aminolevulinato, um éster do 5-ALA com propriedades terapêuticas superiores e reduzidos efeitos indesejáveis⁴³.

5.3.2. Dispositivos médicos tópicos

Nos últimos anos, um conjunto de novos dispositivos médicos de uso tópico tem surgido no mercado, por vários motivos, entre os quais o processo de autorização de introdução no mercado menos complexo em comparação ao processo de autorização de introdução no mercado de um medicamento tópico. Um desses cremes designa-se *Kurac*, sendo comercializado em Itália e constituído por BPO 4%, ácido mandélico 1%, ácido lactobiónico 1%, retinol puro 0,05%, palmitato de retinol 0,5%, ácido glicirretínico e fitoesfingosina⁴⁴.

Este creme combina os efeitos terapêuticos de várias substâncias ativas. O BPO apresenta ação antimicrobiana e anti-inflamatória¹⁹. O retinol puro, o palmitato de retinol e o ácido mandélico têm ação queratolítica e comedolítica e permitem ainda a penetração mais eficaz dos restantes ingredientes ativos na epiderme, através do efeito esfoliante que apresentam, isto é, através da descamação do estrato córneo, a camada mais superficial da pele⁴⁴. O ácido mandélico faz parte de um grupo terapêutico designado alfa-hidroxiácidos,

largamente utilizado na acne leve a moderada por ser um agente de *peeling* ideal para peles sensíveis⁴⁵. O retinol e o palmitato de retinol são derivados da vitamina A e, uma vez na pele, são convertidos em ácido retinóico, ou tretinoína, que é considerado o ingrediente com propriedades funcionais⁴⁴. No entanto, o palmitato de retinol tem propriedades ligeiramente diferentes do retinol, já que permite aumentar a produção de colagénio de forma mais suave e menos irritante para a pele⁴⁶. O ácido glicirrético apresenta ação anti-inflamatória e antimicrobiana. A fitoesfingosina também apresenta propriedades anti-inflamatórias⁴⁴. Já o ácido lactobiónico apresenta propriedades antioxidantes e pré-bióticas, com capacidade para reter água na pele⁴⁵.

Um estudo, levado a cabo por Garofalo e a sua equipa, incluiu 20 pacientes de ambos os sexos com acne moderado. Estes pacientes foram submetidos a tratamento com o DM *Kurac* duas vezes por dia, durante doze semanas. A avaliação clínica da condição foi avaliada no início do tratamento e passadas 4 e 12 semanas de tratamento, com base em critérios objetivos como o *Global Acne Grading System*, contagem de lesões inflamatórias e não inflamatórias, microscopia confocal de refletância, seborreia e grau de hidratação, documentação fotográfica e ainda um questionário para avaliar a tolerabilidade do produto na pele.

Os resultados obtidos deste estudo foram bastante positivos, já que todos os pacientes tiveram uma melhoria significativa na sua condição clínica. Houve uma melhoria entre os 60 e 80% na contagem de lesões comedónicas, papulares e pustulares, entre a avaliação clínica no início do tratamento e passadas doze semanas. O produto foi bem tolerado na generalidade dos pacientes, com alguns efeitos indesejáveis ligeiros e transitórios reportados, tais como eritema e descamação. Este estudo conclui assim que *Kurac* é um DM tópico eficaz, seguro e bem tolerado no tratamento da acne moderada⁴⁴.

Em Portugal, está aprovado e comercializado o DM *Mask Plus*, que tem como indicação terapêutica a prevenção das complicações da AV, provocadas por fatores exógenos. Fazem parte da sua constituição o álcool polivinílico, o ácido glicólico, o ácido retinóico e a clindamicina. O álcool polivinílico forma uma camada não oclusiva sem cor, que proporciona um ambiente isolado e protegido de fatores externos que podem agravar a condição clínica do paciente. O ácido glicólico e o retinóico apresentam ação esfoliante, pois favorecem a remoção mecânica das células mortas. A clindamicina apresenta ação antibacteriana e anti-inflamatória⁴⁷.

5.3.3. *Microneedling* no tratamento das cicatrizes da acne

Aproximadamente 20% dos casos de AV evoluem para acne grave que, caso não seja tratada adequadamente, pode originar cicatrizes permanentes². O tratamento destas cicatrizes é ainda um desafio terapêutico, com várias abordagens terapêuticas possíveis⁴⁸.

Ao longo da última década, têm sido publicados vários estudos que reportam o uso de uma técnica, denominada *microneedling*, também conhecida como terapia de indução percutânea de colagénio, na resolução das cicatrizes provocadas pelas lesões acneicas⁴⁹.

Esta técnica baseia-se no uso de rolos com microagulhas que, ao fazerem pequenas perfurações epidérmicas e dérmicas, induzem a neocolagénese, isto é, a produção de novas moléculas de colagénio e elastina sob a cicatriz^{48,49}. Acredita-se que a formação de numerosas microperfurações superficiais, com dano epidérmico mínimo, induza o normal processo de cicatrização de feridas dérmicas, isto é, inflamação, proliferação e remodelação. Este processo leva assim à libertação de fatores de crescimento, nomeadamente fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento transformador alfa e beta e fator de crescimento fibroblástico, que induzem a neovascularização e a neocolagénese, ou seja, deposição de colagénio tipo III na matriz de fibronectina, que será depois substituído por colagénio tipo I. Associada ao aumento da expressão génica do colagénio tipo I, ocorre a libertação do fator de crescimento epidérmico e do fator de crescimento endotelial vascular^{50,51}.

Um ano após o processo de *microneedling*, é reportado um aumento da deposição de colagénio e elastina na pele, um espessamento da epiderme e uma normalização do estrato córneo, fatores de contribuem para o esbatimento e resolução das cicatrizes deixadas pelas lesões da AV⁵².

Um estudo, levado a cabo por Alam e a sua equipa, submeteu 20 adultos saudáveis a três sessões de *microneedling*, com intervalos de duas semanas entre elas. As lesões de AV foram avaliadas por dermatologistas alheios ao estudo antes deste ser iniciado e três e seis meses após a última sessão de tratamento. No geral, houve uma melhoria significativa das lesões três meses depois das sessões de *microneedling*, não tendo sido reportado um aumento da redução das lesões passados seis meses de tratamento. Os pacientes sentiram uma melhoria na aparência geral das cicatrizes que rondou os 41%, sem que tenha sido reportado algum efeito indesejável, para além de uma dor ligeira e passageira durante as sessões de tratamento⁴⁸.

Deste modo, o *microneedling* parece ser uma estratégia eficaz e bem tolerada no tratamento das cicatrizes da AV e uma opção de tratamento promissora para o futuro, já que mais estudos terão de ser realizados, de forma a serem estabelecidas conclusões baseadas na evidência da eficácia do *microneedling* em comparação a outros tratamentos também considerados minimamente invasivos, como as terapias à base da luz⁵³.

6. Perspetivas futuras e Conclusões

Atualmente, o conhecimento fisiopatológico existente sobre a AV e as conclusões que daí advêm permitem estabelecer uma terapêutica eficaz e segura, já que o seu tratamento se baseia no controlo dos fatores-chave que lhe dão origem.

A terapêutica varia em função da classificação da AV, isto é, do tipo e severidade das lesões, pelo que o seu correto diagnóstico é uma peça fundamental para uma terapêutica adequada e eficaz. Neste sentido, ao longo dos últimos anos tem-se feito um esforço para padronizar o diagnóstico da acne e, conseqüentemente, a sua terapêutica. No entanto, e devido à sua complexidade, vários especialistas recomendam uma terapêutica o mais individualizada possível.

Pela sua fisiopatologia multifatorial e possível refratariedade, a acne pode revelar-se um desafio para a terapêutica convencional. Deste modo, tem surgido um conjunto de alternativas terapêuticas inovadoras, onde se incluem os DM, cujo efeito pretendido não é obtido por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. Estas terapêuticas têm-se revelado eficazes, seguras e, algumas das quais, com resultados mais rápidos que as convencionais, fazendo delas terapias bastante promissoras para o futuro tratamento e resolução das lesões da AV.

Apesar de toda a informação existente e estudos clínicos já realizados, é importante que sejam realizados mais estudos no sentido de estabelecer de forma mais rigorosa a relação causal entre estes DM e os seus efeitos terapêuticos na AV, assim como a sua segurança, eficácia e qualidade.

Referências Bibliográficas

1. LÓPEZ-ESTEBARANZ, J. L.; HERRANZ-PINTO, P.; DRÉNO, B. - Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. . (2017) 120–131.
2. MAHTO, Anjali - Acne vulgaris. *Medicine (United Kingdom)*. (2017) 386–389.
3. DURSUN, Recep; DAYE, Munise; DURMAZ, Koray - Acne and rosacea: What's new for treatment? *Dermatologic Therapy*. (2019) 1–4.
4. FIGUEIREDO, Américo; MASSA, António; PICOTO, António - Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. (2011) 66–76.
5. WOLFF, Klaus; JOHNSON, Richard A.; SAAVEDRA, Arturo P. - *Dermatologia de Fitzpatrick Atlas e Texto*. 7ª edição. Rio de Janeiro: McGrawHill; 2015. ISBN 9788580553154.
6. HAY, Roderick J. *et al.* - The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. (2014) 1527–1534.
7. SVENSSON, A. *et al.* - Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *British Journal of Dermatology*. (2018) 1111–1118.
8. MASSA, A. *et al.* - [Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada à Cinta]. *Acta medica portuguesa*. (2000) 247–54.
9. AMADO, J. M. *et al.* - The prevalence of acne in the north of Portugal. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2006) 1287–1295.
10. TITUS, Stephen; HODGE, Joshua - Diagnosis and treatment of acne. *American Family Physician*. (2012) 734–740.
11. ZAENGLIN, Andrea L. *et al.* - Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. (2016) 945-973.e33.
12. OGÉ, Linda K.; BROUSSARD, Alan; MARSHALL, Marilyn D. - Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*. (2019) 475–484.
13. VIEIRA, Inês; MARIA, Glória; VELHO, Cunha - Artigo de Revisão Acne Vulgar no Adulto. *Acne Vulgaris in Adults Artigo de Revisão*. (2018) 299–312.

14. NAST, A. *et al.* - European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2012) 1–29.
15. Williams, M., & Cunliffe, W. J. - Explanation for premenstrual acne. *Lancet* (London, England). (1973) 1055–1057.
16. STOLL, Steven *et al.* - The effect of the menstrual cycle on acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. (2001) 957–960.
17. CHIU, Annie; CHON, Susan Y.; KIMBALL, Alexa B. - The Response of Skin Disease to Stress. *Archives of Dermatology*. (2003) 4–7.
18. ROMBOUTS, S.; NIJSTEN, T.; LAMBERT, J. - Cigarette smoking and acne in adolescents: Results from a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2007) 326–333.
19. FIGUEIREDO, Américo; MASSA, António; PICOTO, António *et al.* - Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. (2011) 66–76.
20. *Prontuário Terapêutico – II. 2012, INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde. ISBN: 978-989-8369-11-6.*
21. BAGATIN, Ediléia *et al.* - Algorithm for acne treatment: Ibero-Latin American consensus. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. (2017) 689–693.
22. HUSEIN-ELAHMED, Husein - Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatologic Therapy*. (2015) 166–172.
23. GOLD, Michael H. - Acne vulgaris: Lasers, light sources and photodynamic therapy - An update 2007. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. (2007) 1059–1069.
24. PARLAMENTO EUROPEU - Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos. *Jornal Oficial da União Europeia*. 2013:2 (2017) 1–175.
25. SIGURDSSON V, Knulst AC, van Weelden H. - Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology*. (1997) 256-260.
26. GOLD, Michael H.; GOLDMAN, Mitchel P. - 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: Where we have been and where we are going. *Dermatologic Surgery*. (2004) 1077–1084.

27. TOUMA, Dany J.; GILCHREST, Barbara A. - Topical photodynamic therapy: A new tool in cosmetic dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. (2003) 124–130.
28. JIH, Ming; KIMYAI-ASADI, Arash - Laser Treatment of Acne Vulgaris. *Seminars in Plastic Surgery*. (2007) 167–174.
29. GOLD, Michael H. - Therapeutic and Aesthetic Uses of Photodynamic Therapy Part two of a five-part series: Lasers and Light Treatments for Acne Vulgaris Promising Therapies. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. (2008) 28–31.
30. KAWADA, Akira *et al.* - Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *Journal of Dermatological Science* 30. (2002) 129-135.
31. PAPAGEORGIOU, P.; KATSAMBAS, A.; CHU, A. - Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. (2000) 973–978.
32. BOWES LE, Manstein D, Anderson RR. - Effect of 532 nm KTP laser exposure on acne and sebaceous glands. *Lasers Med. Sci.*18. (2003) 6–7.
33. SEATON, E. D. *et al.* - Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: Randomised controlled trial. *Lancet*. (2003) 1347–1352.
34. ELMAN, Monica; LASK, Gary - The role of pulsed light and heat energy (LHE™) in acne clearance. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. (2004) 91–95.
35. PAITHANKAR, Dilip Y. *et al.* - Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers in Surgery and Medicine*. (2002) 106–114.
36. ANGEL, Sylvie *et al.* - Treatment of active acne with an Er:Glass (1.54 μm) laser: A 2-year follow-up study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* (2006) 171–176.
37. BOGLE, Melissa A. *et al.* - Evaluation of the 1,540-nm erbium:glass laser in the treatment of inflammatory facial acne. *Dermatologic Surgery*. (2007) 810–817.
38. RUIZ-ESPARZA, Javier; BARBA GOMEZ, Julio; AVRAM, Marc R. - Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: The use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): A report of 22 patients. *Dermatologic Surgery*. (2003) 333–339.

39. INFARMED, I.P. – Metvix 160 mg/g creme (aminolevulinato de metilo) – Resumo das Caraterísticas do Medicamento. [Acedido a 20 de julho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
40. HONGCHARU, Wichai *et al.* - Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology*. (2000) 183–192.
41. GOLDMAN MP, Boyce SM. - A single-center study of aminolevulinic acid and 417 NM photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Journal of drugs in dermatology*. (2003) 393-296.
42. GOLD MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA, Carter LN. - The use of a novel intense pulsed light and heat source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. *Journal of drugs in dermatology*. (2004).
43. MOY, Lawrence S.; FROST, Debra; MOY, Stephanie - Photodynamic Therapy for Photodamage, Actinic Keratosis, and Acne in the Cosmetic Practice. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. (2020) 135–148.
44. GAROFALO, Virginia *et al.* - Clinical evidence on the efficacy and tolerability of a topical medical device containing benzoylperoxide 4%, retinol 0.5%, mandelic acid 1% and lactobionic acid 1% in the treatment of mild facial acne: An open label pilot study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. (2019) 363–369.
45. GODERSKA, Kamila - The antioxidant and prebiotic properties of lactobionic acid. *Applied Microbiology and Biotechnology*. (2019) 3737–3751.
46. BOEHNLEIN, James *et al.* - Characterization of Esterase and Alcohol Dehydrogenase Activity in Skin. Metabolism of Retinyl Palmitate to Retinol (Vitamin A) During Percutaneous Absorption. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. (1994) 1155–1159.
47. INFARMED, I.P. – Mask Plus – Folheto Informatvo. [Acedido a 23 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-dispositivos>
48. ALAM, Murad *et al.* - Efficacy of a needling device for the treatment of acne scars: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. (2014) 844–849.
49. ALSTER, Tina S.; GRAHAM, Paul M. - Microneedling: A review and practical guide. *Dermatologic Surgery*. (2018) 397–404.

50. AUST, M. C. *et al.* - Percutaneous collagen induction - regeneration in place of cicatrisation?. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* (2011) 97–107.
51. AUST, M. C. *et al.* - Percutaneous collagen induction. Scarless skin rejuvenation: Fact or fiction?. *Clinical and Experimental Dermatology.* (2010) 437–439.
52. AUST, Matthias C. *et al.* - Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plastic and Reconstructive Surgery.* (2008) 1421–1429.
53. MUJAHID, Nisma *et al.* - Microneedling as a Treatment for Acne Scarring: A Systematic Review. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery.* (2020) 86–92.