



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Margarida Guedes Mateus

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Margarida Guedes Mateus

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

fevereiro de 2023 a abril de 2023

Farmácia Seixas

maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Marcello Delfino

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Luísa Matos

Outubro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2023

Margarida Guedes Mateus

Resumo

O presente relatório é referente ao período de estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu entre os dias 13 de fevereiro e 29 de abril de 2023 no âmbito do programa ERASMUS em Itália, e em Farmácia Comunitária, realizado entre os dias 22 de maio e 22 de agosto de 2023, na Farmácia Seixas, em Vila Real.

Na parte 1 do documento, é efetuada uma contextualização dos locais onde decorreu o estágio, bem como das atividades desenvolvidas ao longo dos seis meses. Esta parte divide-se em duas secções. A secção A é referente ao período de estágio em Farmácia Hospitalar, onde foram realizadas as seguintes atividades: *preparation of propranolol 1mg/mL syrup for pediatric use; visit to the chemotherapy preparation laboratory; inspection to the emergency room*. Na secção B, relativa ao estágio em Farmácia Comunitária, foram realizadas as atividades: Preparação Individualizada da Medicação em sistema Ti Medi; aconselhamento dermofarmacêutico com recurso ao equipamento Soft Fx e esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Lipocomb (rosuvastatina/ezetimiba). Nesta parte é possível perceber a importância do farmacêutico como base do sistema de saúde em dois contextos distintos, realçando a sua proximidade ao utente.

Na parte 2, são desenvolvidos dois temas de relevância nas Ciências Farmacêuticas, importantes no âmbito da prática clínica. O primeiro tema escolhido diz respeito ao papel da suplementação oral de colagénio como estratégia anti-envelhecimento da pele. A escolha deste tema surge de uma procura crescente por parte da população por estratégias que ajudem a manter uma aparência jovem e da importância do aconselhamento dermofarmacêutico baseado em evidência em contexto de Farmácia Comunitária. São discutidos os processos que estão na base do envelhecimento da pele, bem como as fontes mais viáveis para a obtenção de colagénio hidrolisado e os estudos que suportam a utilização deste suplemento como aliado anti-envelhecimento. O segundo tema abordado é relativo à relação entre a terapia hormonal de substituição, com destaque para o papel do estrogénio, e o risco de demência. Neste ponto, são focados aspetos como a base fisiopatológica da doença de Alzheimer e o papel dos estrogénios na modulação destes mecanismos, as alterações fisiológicas que ocorrem na menopausa e a evidência científica que existe de suporte a este tema, da mais antiga à mais recente.

Agradecimentos

Agradeço,

Aos meus pais, os meus eternos companheiros, que me deram as ferramentas para ser quem sou hoje. Que me deram as asas para voar. Que permanecem ao meu lado mesmo quando o caminho é turbulento. Que acompanharam na primeira fila a chegada a bom porto. Que serão sempre a minha Casa e o meu amor incondicional.

À minha irmã, o meu porto seguro, que celebra as minhas conquistas como se fossem suas. Que será sempre a minha bússola e o ponto onde encontro o equilíbrio.

Aos meus amigos e restante família, por viverem comigo os meus sonhos.

Aos que cruzaram a minha vida durante estes cinco anos, professores e colegas, partilhando a sabedoria que me fez crescer enquanto pessoa e profissional.

À vida, que tem sido tão generosa comigo.

“Recomeça...

Se puderes,

Sem angústia e sem pressa.

E os passos que deres,

Nesse caminho duro

Do futuro,

Dá-os em liberdade.

Enquanto não alcances

Não descanses.

De nenhum fruto queiras só metade”

Miguel Torga

A viagem começa agora...

Índice geral

Parte 1	1
SECTION A – Hospital Pharmacy in ERASMUS programme.....	1
1- Contextualisation of the curricular internship.....	1
2- Schedule and its explanation.....	2
3- Activities developed.....	4
Activity 1: Preparation of propanolol 1mg/mL syrup for pediatric use.....	4
Activity 2: Visit to the chemotherapy preparation laboratory.....	6
Activity 3: Inspection to the emergency room.....	8
SECÇÃO B — Farmácia Comunitária.....	10
1- Contextualização do estágio curricular.....	10
2- Cronograma de atividades.....	11
3- Atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Preparação Individualizada da Medicação em sistema Ti Medi...13	
Atividade 2: Aconselhamento dermofarmacêutico com recurso ao equipamento Soft Fx.....	16
Atividade 3: Esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Lipocomb (rosuvastatina/ezetimiba).....	19
Parte 2	22
Tema 1 — Suplementos orais de colagénio: verdadeiros aliados anti-envelhecimento da pele?.....	22
1. Introdução.....	23
2. A composição da pele.....	23
3. O envelhecimento e as mudanças na composição da derme.....	24
3.1 Mecanismos das alterações das fibras de colagénio.....	24
3.2 Alterações nos outros componentes.....	26
4. Colagénio hidrolisado: fontes e propriedades.....	27
5. Suplementação oral de colagénio e efeitos anti-envelhecimento da pele.....	29
6. Conclusão.....	30
Tema 2 — Terapia de substituição na menopausa e no risco de demência.....	31
1. Introdução.....	32

2. Menopausa.....	33
3. O papel do estrogénio na doença de Alzheimer.....	35
4. Relação entre terapia hormonal de substituição e o risco de demência – A evidência científica.....	38
5. Conclusão.....	41
Conclusão global.....	43
Bibliografia.....	44
Anexos.....	50

Índice de figuras

Figura 1 - Robô automático utilizado no serviço de PIM.

Figura 2 - Equipamento Soft Fx utilizado no aconselhamento dermofarmacêutico.

Figura 3 - Alterações observadas nos componentes da pele durante o processo de envelhecimento.

Figura 4 - Patogénese da doença de Alzheimer.

Índice de tabelas

Table 1 - Organization of the activities developed during the 3 months of internship.

Tabela 2 - Cronograma de atividades do estágio em Farmácia Comunitária.

Índice de anexos

Anexo 1. Apresentação do Tema 1 – Suplementos orais de colagénio: verdadeiros aliados anti-envelhecimento da pele?

Anexo 2. Resultados obtidos no âmbito da avaliação da pele, recorrendo ao equipamento Soft Fx.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

A β	Beta-amilóide
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora de amilóide
DA	Doença de Alzheimer
ECM	Matriz extracelular
ER	Recetores de estrogénio
IL	Interleucina
LOX	Lisil oxidase
MMP	Metaloproteinases da matriz
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
ROS	Espécies reativas de oxigénio
TGF- β	Fator transformador de crescimento beta
THS	Terapia hormonal de substituição
TIMP	Inibidores tecidulares das metaloproteinases da matriz

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A - Hospital Pharmacy in ERASMUS programme

1- Contextualisation of the curricular internship

My internship in Hospital Pharmacy was carried out under the ERASMUS programme and ran from February to April 2023 in *Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*.

The hospital is located in Ferrara, a small town in northern Italy. Although it is a town with few inhabitants, this hospital serves several provinces in the surrounding area, which makes it quite large.

The division of the internship followed the organisation of the Hospital Pharmacy which has 3 main departments: the Pharmacology department, the department of Galenic Pharmacy and the department of Medical Devices. Each of these departments has a different person in charge and the pharmacists in the different teams have specific training in the area where they work.

The Hospital Pharmacy is responsible for supplying pharmaceutical products to all departments and services which make up the hospital, including drugs, medical devices and means necessary for diagnosis and is in charge of the production of drugs or dosages not available on the market. In the galenic pharmacy, preparation of parenteral nutrition bags, mixtures for chemotherapy treatment and antibiotics for surgical prophylaxis are made of. The pharmacists assume responsibility in verifying the correct management of these products, analysing and validating carefully how they are consumed. Furthermore, they collaborate in the preparation of therapeutic records for use in the hospital, collaborate with Technical Committees in the validation of pharmaceutical products and with the clinical pharmacology service in the preparation of information and documentation about drugs. Their role in pharmacovigilance, in the control and delivery of drugs for clinical experimentation and in the regional coordination of antidotes is also fundamental.

During the internship I had the opportunity to come into contact with different people who gave me guidance and imparted knowledge about the different areas, among which I highlight Dr Marcello Delfino who, as my tutor, guaranteed my integration into the team and Dr Gaia Colombo who gave me constant support and made this experience possible.

2- Schedule and its explanation

The temporal organisation of the activities carried out during the internship is presented in the table below (**Table 1**).

Table 1 – Organization of the activities developed during the 3 months of internship.

13 February - 5 March	6 March - 31 March	3 April - 28 April
Pharmacology Department	Galenic Department	Medical Devices Department
• Direct distribution to the patient • Clinical trials • Pharmacovigilance (Adverse reaction reporting) • Distribution of drugs in the warehouse • Emergency room inspection • Participation in the preparation of enteral nutrition expenditure document by hospital department in 2022 vs. 2021	• Preparation of magistral drugs • Preparation of a gluten sensitivity test • Validation and preparation of chemotherapy therapy • Validation and preparation of parenteral nutrition bags for intensive care • Stock and inventory management • Collaboration in the preparation of pediatric records • Control of expiry dates of drugs used in the laboratories of the Galenic Pharmacy	• Distribution of medical devices in the warehouse • Development of a document with identification codes and indications for the use of medical devices

Since the Hospital Pharmacy is composed of three main departments, the internship worked in rotation and staggered between the different trainees.

My internship started in the pharmacology area and during the period I was in this area I performed activities such as drug dispensing in the hospital pharmacy, reception and validation of therapy used in clinical trials, reporting of adverse reactions occurring in the hospital environment and drug distribution from the central warehouse. All these activities required an adaptation and learning about the functioning of the Italian Drug Regulatory Agency (AIFA) and allowed contact with the Italian Health System.

In the second part of my internship, I moved to the area of Galenic Pharmacy, where I had the opportunity to participate in the preparation of magistral formulas adapted to special populations such as pediatric or intensive care patients, validation and preparation of chemotherapeutic solutions and parenteral nutrition bags. I participated in stock management, expiration date control, and also in the preparation of a document compiling preparation procedures and approved therapeutic indications for pediatric preparations to facilitate the work of healthcare professionals at Ferrara Hospital. During this phase, some challenges arose from the medical team of the hospital in which I participated together with the young team of the galenic pharmacy, among which I highlight the request for the elaboration of a gluten sensitivity test for a 5-year-old child following a suspicion presented by a relative.

The last part of my internship was very enriching, as it allowed me to deepen my knowledge in the area of medical devices. For this, I had the help of the team responsible for this area that challenged me, together with another trainee, to prepare a document where the different medical devices existing in the hospital, their respective identification codes and approved uses were listed. In addition, during my time at the warehouse, I had direct contact with the existing medical devices and actively participated in their distribution to the different departments of the hospital.

3- Activities developed

Activity 1: Preparation of propranolol 1 mg/mL syrup for pediatric use

Background

The Galenic Pharmacy of Ferrara Hospital is responsible for several types of preparations, including officinal and magistral preparations. The aim of making these preparations in the Galenic Pharmacy is to provide concentrations not available in the market and to allow the administration of volumes in accordance with the dosage prescribed by the doctor, especially in the pediatric setting, where therapeutic personalization is particularly important.

Scientific development

The officinal preparations are most often performed by technical operators and are preparations that are based on the consultation of pharmacopoeias. Magistral preparations are the responsibility of the pharmacist, who, after receiving the medical prescription requesting the preparation of the drug, performs all the necessary calculations in order to assess the adequacy of the prescribed dosage and the entire procedure until the final pharmaceutical form is obtained.

In this context, a doctor has requested the preparation of propranolol syrup at a concentration of 1mg/mL for administration to a 1-year-old child at a dosage of 1.1 mg three times daily. With few exceptions, the galenic preparation is made to cover 30 days, after which the doctor must make a new prescription for preparation of the drug.

The Worksheet accompanying the preparation should include all the calculations necessary for the preparation, namely the quantities of active substance and reagents and the final volume needed, the applicant, the patient's data, information on each reagent and active substance (supplier, lot, expiration date and quantity needed to prepare the expected volume), the pharmaceutical form, the preparation procedure, how to store the drug, information to be included on the label, the batch number of the preparation, the

quantity prepared, and some information on quality control, namely checking the environment of the preparation and the appearance of the final pharmaceutical form.

Simple syrup, propranolol, citric acid and water for injections were used for the preparation. The propranolol is mixed with the water so that it dissolves. In another goblet, a little simple syrup is mixed with citric acid, used as a preservative with an antioxidant function. The contents of the two beakers are mixed and poured into a measuring cylinder, where the volume is adjusted to the desired volume with the remaining simple syrup.

Since propranolol is on the Italian Ministry of Health's list of doping drugs, after preparation, the quantities must be entered in a monthly document listing all the doping drugs that is then reported to the Ministry of Health in order to control their use. In addition, the preparation in the laboratory follows a standardized procedure for all the Galenical Laboratories in the Emilia-Romagna Region, and the final pharmaceutical form is always accompanied by an informative summary describing the composition, pharmacotherapeutic category, appearance, shelf life, method of storage, therapeutic indication, posology and duration of treatment, method of administration and precautions.

Infantile hemangioma is a benign vascular tumor and the most common in childhood, appearing shortly after birth and presenting two distinct phases. The first phase lasts 9 to 12 months and is called the proliferative phase since, in this phase, the immature hyperproliferative endothelial cells are arranged in dense and highly disorganized blood vessels. The second phase, regression/involution phase, can last several years and is the phase in which maturation and apoptosis of these blood vessels occurs, followed by infiltration of fibroblasts and adipocytes. ^{[1][2]}

Propranolol is the first-line drug in the treatment of complicated infantile hemangioma. It is a chiral drug, marketed in racemate form composed of two enantiomers: S(-) responsible for a potent beta-blocker activity, modulating the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) levels, and the R(+) enantiomer, whose activity in this disease has not yet been well elucidated. ^{[2][3]} Studies suggest that the activity of the R-propranolol enantiomer is related to the SRY-Box Transcription Factor 18 (SOX18), which acts as an important regulator of vascular development, functioning as a switch to initiate

endothelial cell differentiation and lymphangiogenesis. For this reason, its inhibition may result in prevention of tumor angiogenesis and differentiation of stem cells into endothelial cells in hemangioma.^[3]

Conclusion

The performance of this preparation allowed me to understand the importance of personalized therapy in specific subgroups such as the pediatric population or intensive care patients, as well as to understand the pathophysiological basis at the origin of the use of this drug in infantile hemangioma.

Activity 2: Visit to the chemotherapy preparation laboratory

Background

The preparation of chemotherapeutic drugs is similar to the preparation of magistral formulas and it is also of the responsibility of the Galenic Pharmacy. In this context, the pharmacist assumes a fundamental role in the process before the preparation is carried out, as well as afterwards, in its quality control before it is sent to the requesting department.

Scientific development

The doctor confirms the therapies, generally 24 hours before the scheduled administration, and the pharmacist is responsible for their validation. Therapy validation is carried out using Log80 software shared by several health professionals in the hospital, allowing data sharing and fast access to patients' clinical information.

For the purposes of therapy validation, upon receipt of the prescription and before preparing the Worksheet for those responsible for the preparation, the pharmacist performs a critical analysis of the prescription and checks some important data, such as the patient's anatomical data, particularly height and weight, since the dose to be administered is calculated according to these parameters. In addition, the planned

chemotherapy regimen should be carefully analyzed, which implies prior knowledge of the approved therapeutic indications and off-label uses, in order to verify that the drug is suitable for the patient's clinical condition. The duration of the therapy, route of administration, and information about the drug to be prepared, particularly with regard to the active component and the dose, should also be analyzed. ^[4]

The pharmacist, to the extent of his competence and through knowledge of regional purchasing policies, selects the most appropriate drug with regard to compatibility, stability, safety and efficiency of the preparation processes from among those available on the market, in order to contribute to quality assurance, safety and efficacy, but also taking cost into account. He is also responsible for providing the drug preparation team with data on the physicochemical stability of the preparation, pharmacological interactions or incompatibilities with solvents, and for making all the necessary calculations for the preparation, namely, the way in which reconstitution and dilution are carried out and the necessary volume of active substance to prepare the final solution. Once all these steps have been carried out, the pharmacist provides the operator with the worksheets, the list of reagents needed, and the labels that accompany the final preparation. ^[5]

Before entering the laboratory itself, a personal preparation phase is necessary in order to guarantee a sterile environment in the work area. For this reason, the laboratory is equipped with a "filter" area that precedes the laboratory and where all the material necessary for the preparation for entry and personal protection is located, namely a proper uniform, mask, gloves, cap, among other equipment. In addition, it is essential to know the procedures to be adopted in relation to the environment and personal protection in case of emergency, taking into account the danger associated with each type of drug handled.

The operators carry out the preparations in two vertical laminar flow rooms, usually in pairs, with one person responsible for checking the compliance of all the steps carried out, and another for the preparation itself. Recently, the Ferrara hospital acquired two automated systems for measuring the volumes of active substance and saline solution inside the work chambers, with the aim of reducing the probability of error associated

with handling the solutions and relieving nurses and technicians from exhaustive manual work.

Once the final solution is prepared for administration, it is delivered to the person in charge who transports it, under strict and defined safety conditions, to the department where the final solution will be administered.

Conclusion

The visit to the unit for cytotoxic drug preparations allowed me to realize that, although the laboratory operators are responsible for the preparation of the chemotherapeutic solution itself, the pharmacist assumes a key role in ensuring safety, efficacy, and in verifying compliance with the required quality criteria, namely through the training and updating of the personnel involved in the various steps prior to the administration of the drug to the patient.

Activity 3: Inspection to the emergency room

Background

The pharmaceutical services of Ferrara Hospital are responsible for periodically inspecting the various departments that make up the hospital. In order to verify compliance with the standards necessary for the conservation and organization of medicines and medical devices, I followed the team in this task.

Scientific development

The Hospital Pharmacy is responsible for providing and distributing the drugs and medical devices required by the various departments of the Ferrara Hospital, from a warehouse located in the city center.

The required material is then distributed to each of the departments, which must ensure its storage in appropriate places and conditions for its conservation.

The pharmacist is a professional with technical and scientific training about medicines, particularly regarding the storage conditions necessary to ensure their safety, efficacy and quality. ^[6]

The inspection of the emergency room is performed by a team composed of pharmacists and a nurse and, in order to avoid errors and facilitate the process, the team is organized in pairs, each one being responsible for checking a storage location, recording and reporting all inconsistencies found.

During the inspection, the expiration dates and the organization of the drugs and medical devices should be carefully analyzed, since the orderly arrangement facilitates the day-to-day use, avoids waste and reduces the likelihood of using material whose expiration date has passed. The storage conditions, namely humidity, temperature and solar exposure, must be checked. The opened bottles must be properly identified, with the date of opening.

Refrigerators should be inspected in order to see if the preservation conditions required for drugs kept at low temperatures are being met. The verification is also carried out in the trolleys where the drugs are located and in some devices in the service rooms, and it is important to realize whether drugs with potential risk or threat to the safety of those who operate them are properly marked, namely drugs or reagents with toxic or explosive characteristics.

Psychotropic drugs must be kept in an isolated room, locked away to prevent any threat to the health of the patient. Thus, only authorized personnel have access to this room.

Once the inspection is complete, the team meets and discusses what they observed, what problems they detected, and how serious they were. Taking into account the observations recorded by all the pairs of the team, the pharmacist in charge prepares a document, in the presence of the nurse, where she records the general assessment of compliance with the conditions that ensure safety and quality assurance. In this document, all problems and incongruities found are also registered and, depending on their seriousness, it may be necessary to report them to the person in charge of the service in question. The document

prepared is kept until the next inspections, so that the team can evaluate if there has been a positive evolution, i.e. if the problems found in previous inspections have been properly solved.

Conclusion

Through participation in the inspection of the emergency room, it was possible to verify that the required conditions are not always met, which may result in compromising the safety and efficacy of the equipment and drugs used, as well as the quality of the service provided. The periodic inspection is important since it allows controlling and limiting the occurrence of problems and contributes to patient safety.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do Estágio Curricular

Entre 22 de maio e 22 de agosto de 2023 realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Seixas, em Vila Real. A Farmácia Seixas encontra-se sob orientação do Dr. António Seixas, diretor técnico, e está situada na Avenida Aureliano Barrigas, 175, perto do centro da cidade, numa zona bastante movimentada, funcionando de segunda a sexta-feira das 8h30 às 21h e ao fim de semana das 9h às 13h e das 14h às 19h.

Ao longo do meu estágio, fui acompanhada por toda a equipa da farmácia, estando sob orientação da Dra. Luísa Matos, farmacêutica adjunta da Farmácia Seixas.

É uma farmácia visitada por pessoas de todas as faixas etárias, no entanto, dado que na cidade de Vila Real existe um elevado número de pessoas idosas e que os utentes que residem nas aldeias se deslocam à cidade principalmente nos dias de feira, o contacto foi maioritariamente com população idosa e doentes crónicos.

Tendo estagiado no período de verão, tive contacto com muitos turistas e emigrantes que regressaram a casa, e que procuraram a farmácia devido a situações pontuais como constipações e alergias, e pessoas que procuraram a farmácia para aconselhamento em

termos de proteção solar e cuidados pós-solares, por exemplo, antes de usufruírem das suas férias.

A Farmácia Seixas oferece um grande número de serviços para além da dispensação de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica e que são bastante procurados pela população, de entre os quais se destacam a determinação de parâmetros bioquímicos, furação de orelhas, colocação de MAPA 48h, administração de injetáveis, serviço de nutrição, aconselhamento dermofarmacêutico e o serviço de Preparação Individualizada da Medicação. Este último serviço é realizado maioritariamente para lares de idosos, mas pode ser solicitado por qualquer utente no momento do atendimento.

2- Cronograma de atividades

A distribuição temporal das atividades realizadas em Farmácia Comunitária encontra-se descrita na tabela abaixo (**Tabela 2**).

Tabela 2. Cronograma de atividades do Estágio em Farmácia Comunitária.

	Maio	Junho	Julho	Agosto
Armazenamento de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Reposição de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Gestão de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade	X	X	X	X
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X
Gestão de devoluções	X	X	X	X
Atendimento supervisionado	X	X		

Atendimento autónomo		X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos		X	X	X
Preparação Individualizada da Medicação (PIM)			X	X

Durante o primeiro mês de estágio, a maioria do trabalho autónomo que realizei foi em *backoffice*, o que me permitiu a familiarização com o programa Sifarma2000. Fui responsável por rececionar e conferir encomendas bem como, em simultâneo, verificar prazos de validade e preços de venda ao público (PVP). Além disso, efetuei o armazenamento e gestão de *stocks*, bem como a reposição dos mesmos quando necessário, e acompanhei os elementos da equipa no atendimento ao público, onde pude aprender mais sobre o funcionamento do programa e sobre a dispensação de medicamentos sujeitos a receita médica e produtos de venda livre.

Neste período, aprendi a efetuar a gestão de devoluções para diversos fornecedores, a realizar o registo de entrada de benzodiazepinas e o registo de entrada e saída de psicotrópicos, confirmar as faturas do mês, rececionar medicamentos manipulados e a controlar os prazos de validade através de uma lista gerada no programa Sifarma2000. Esta última atividade permitiu o contacto próximo com os diversos produtos existentes na farmácia, desde medicamentos sujeitos a receita médica a produtos cosméticos, bem como com os locais onde os mesmos se encontram armazenados. Após efetuar este controlo, os produtos cuja validade termina no mês corrente são retirados e devolvidos ao fornecedor. Durante este controlo, é ainda possível corrigir validades que estejam incorretamente inseridas.

Nos meses subsequentes, continuei a auxiliar no trabalho de *backoffice*, no entanto, grande parte do tempo foi passado no atendimento ao público, onde tive oportunidade de crescer enquanto profissional, promovendo a educação da população para a saúde e realizando, sempre que possível, um aconselhamento personalizado a cada utente.

Ao longo do período de estágio foi possível ter contacto com diversos serviços oferecidos pela farmácia, nomeadamente, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e aconselhamento dermofarmacêutico.

A presença em formações de equipa constantes prestadas na farmácia possibilitou a minha aprendizagem acerca dos mais diversos problemas e patologias, desde problemas de sono a patologias inflamatórias da pele, o que se traduziu na melhoria da resposta às questões e dúvidas manifestadas pelos utentes durante o atendimento.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação Individualizada da Medicação em sistema Ti Medi

Introdução

A adesão à terapêutica é fundamental para o sucesso do tratamento, especialmente no caso de doenças crónicas. No entanto, verifica-se que a taxa de não adesão é ainda bastante elevada, constituindo um problema de saúde pública. Por este motivo, o farmacêutico assume um papel central na promoção da utilização correta, segura e efetiva do medicamento, nomeadamente através do serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

Contextualização

O serviço PIM consiste na organização de formas farmacêuticas sólidas para uso oral de acordo com a posologia prescrita pelo médico em dispositivos de múltiplos compartimentos ou numa fita constituída por vários compartimentos organizados por horário de toma e dias da semana. Estes dispositivos são selados de forma estanque durante a preparação e são descartados após a toma. De modo a maximizar o sucesso deste serviço, deve ser prestada ao utente informação escrita ou oral relativa ao uso correto do medicamento.^[7]

De entre os utentes que podem usufruir deste serviço estão, por exemplo, os doentes polimedicados, aqueles que possuem um regime terapêutico complexo mas estável ou os

utentes que manifestam não aderir à terapêutica por motivos que não são intencionais, como o esquecimento da toma.

Para poder realizar o serviço de PIM, a farmácia deve cumprir alguns requisitos, nomeadamente no que diz respeito às infraestruturas e aos recursos humanos. A farmácia deve ter um gabinete de atendimento personalizado onde se realiza a entrevista inicial ao utente, uma zona de armazenamento de medicamentos destinados ao PIM e uma zona de acondicionamento onde se realiza a preparação dos dispositivos. Na preparação devem existir sempre dois farmacêuticos, em que um é responsável por realizar a entrevista inicial onde recolhe informação relevante sobre o utente, efetua a revisão da terapêutica e prepara os dispositivos e outro que se designa por supervisor, uma vez que realiza a verificação final do processo em termos de controlo de qualidade.

Atualmente, na Farmácia Seixas, o serviço de PIM destina-se, maioritariamente, a utentes de lares de idosos, de modo a facilitar a gestão de medicação nestas instituições, e é feito com recurso a um robô PIM, um sistema Ti Medi automático, que se encontra ilustrado na **Figura 1**. Este sistema apresenta algumas vantagens relativamente ao procedimento de PIM tradicional, uma vez que permite automatizar todas as etapas da elaboração da PIM, reduzindo o tempo necessário para a preparação e o volume de trabalho do farmacêutico; diminui a probabilidade de erro associado ao manuseamento dos medicamentos, garantindo a segurança para o utente; potencia o papel do farmacêutico enquanto agente ativo de saúde, pois este passa a poder dedicar mais tempo ao acompanhamento farmacoterapêutico dos seus utentes, e permite incluir um maior número de pessoas no serviço.^[8]



Figura 1. Robô automático utilizado no serviço de PIM.

A preparação é feita semanalmente, de modo a cobrir uma semana de tratamento para todos os utentes e é realizada entre quarta e quinta-feira após comunicação com o lar, de modo a ter em conta possíveis alterações na medicação habitual aquando das visitas médicas.

A primeira fase da PIM neste sistema é a planificação, que se efetua recorrendo ao *software Ti-Dose Pro*. Neste *software* são introduzidos os dados dos utentes e guia de tratamento fornecidos pelo lar onde pertencem, sendo que todas as alterações de medicação propostas carecem de validação farmacêutica. Além disto, este sistema permite efetuar a gestão de *stocks* de forma fácil e intuitiva. ^[8]

A fase de preparação implica a utilização do *software OnCube*, sendo este a ligação entre o *software Ti-Dose Pro* e o robô PIM. Neste *software* efetua-se a gestão dos canisters e do stock do robô, gestão dos tabuleiros e auto canisters para a medicação de baixa rotação e comprimidos fracionados, o registo do código nacional do medicamento, bem como do lote e sua caducidade, de modo a ser possível obter rastreabilidade absoluta. Além disso, os sacos podem ser personalizados através deste sistema em termos de formato e campos, de acordo com as preferências. Em termos de rotulagem, nos dispositivos enviados para o lar consta o nome da instituição, o nome de cada utente, e ainda informação sobre todos os medicamentos (nome, dosagem, forma farmacêutica, cor, forma, hora da toma e eventuais instruções especiais de utilização), estejam eles presentes no interior do

dispositivo ou não. Além disso, o período para o qual se destina a medicação, os números de lote e outras informações importantes como as instruções de conservação, estão também presentes. ^[8]

A última etapa, validação, é efetuada com auxílio do *software Ti-Com*. Neste *software* é possível validar a administração dos medicamentos através da leitura do código Datamatrix do saco e, entre outras funcionalidades, é possível criar uma zona de administração, nomeadamente os andares ou quartos existentes na instituição. ^[8] Nesta etapa, é importante efetuar uma verificação manual e visual do dispositivo obtido pelo farmacêutico supervisor, nomeadamente no que diz respeito à quantidade de comprimidos presente e às condições em que os mesmos se encontram para controlar possíveis erros, por exemplo, a presença de comprimidos partidos ou resíduos.

Após a conclusão do processo, os dispositivos são entregues diretamente pela farmácia no lar, juntamente com a medicação solicitada que não pode ser incluída nos dispositivos, acompanhados de um documento assinado pelo responsável que comprova a entrega.

Conclusão

Com a realização da preparação individualizada da medicação foi possível acompanhar o serviço PIM tanto no papel de farmacêutico responsável como no de farmacêutico supervisor e perceber que este serviço constitui uma oportunidade para ultrapassar a barreira da falta de adesão à terapêutica, tendo sempre em vista a qualidade e a segurança para o utente.

Atividade 2: Aconselhamento dermofarmacêutico com recurso ao equipamento Soft Fx

Introdução

O serviço de aconselhamento dermofarmacêutico é um serviço oferecido por algumas farmácias onde é possível avaliar o tipo e estado da pele do rosto e do corpo, bem como

do couro cabeludo, a que se segue um aconselhamento personalizado de rotina de cuidados adaptados aos resultados obtidos na avaliação.

Nesta atividade, efetuou-se o aconselhamento dermofarmacêutico a uma mulher de 35 anos que procurou a farmácia para efetuar a avaliação do seu tipo de pele e estabelecer uma rotina de cuidados para rosto e couro cabeludo.

Contextualização

O serviço de aconselhamento dermofarmacêutico consiste numa avaliação do tipo de pele e estado em que esta se encontra, seja no rosto, corpo ou no couro cabeludo.

A avaliação é feita com recurso ao equipamento Soft Fx, que se encontra ilustrado na **Figura 2**, um dispositivo inovador para determinação e avaliação dos principais parâmetros da pele e couro cabeludo. Este é um dispositivo prático que não requer ligação a outros dispositivos para o seu funcionamento, sendo constituído por sondas *wireless*, um ecrã *touch screen*, microcâmara, câmara *full face* e um sistema de processamento de imagem que utiliza visão por computador. ^[9]

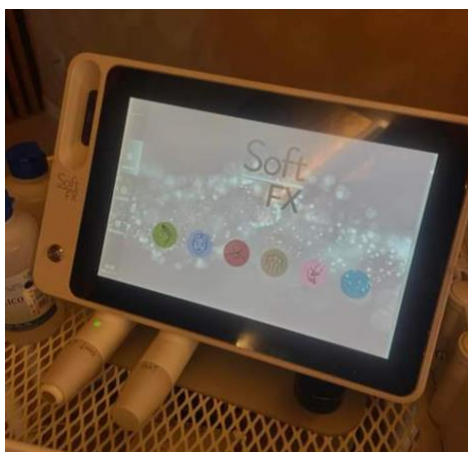


Figura 2. Equipamento Soft Fx utilizado no aconselhamento dermofarmacêutico.

O sistema permite realizar testes rápidos, ou seja, medições únicas de determinados parâmetros, e possui programas incorporados para avaliação de um conjunto de parâmetros principais que caracterizam a pele e o cabelo. É ainda possível criar programas personalizados e adaptados às necessidades do aconselhamento. ^[9]

Dentro dos testes rápidos do rosto temos a hidratação, melanina, pH, elasticidade, sebo, queratina, textura, pigmentação, poros, vermelhidão, rugas e fototipo. A nível do couro cabeludo temos a avaliação do sebo e pH.

Após o aconselhamento, a eficácia das rotinas de cuidados propostas é avaliada de forma periódica consoante a necessidade do utente, no mínimo 4 a 6 semanas após o início da nova rotina.

Este serviço permite ainda efetuar uma avaliação e acompanhamento de algumas patologias dermatológicas como a acne, rosácea, psoríase e dermatites. O farmacêutico pode considerar necessário reencaminhar o utente para consulta médica, nomeadamente no caso de estar presente uma patologia sem diagnóstico médico prévio, uma lesão cutânea grave, profunda ou de caráter inflamatório, ou no caso de o tratamento não apresentar uma evolução positiva num período de 3 meses.

A avaliação começa por um breve questionário onde se efetua o registo do cliente através de algumas informações pessoais e relevantes, de entre as quais o nome, idade, a existência de problemas de saúde, algumas considerações sobre o estilo de vida e toma de medicamentos. A determinação do fotótipo é efetuada com recurso a um questionário **(Anexo 2)**.

De entre os diversos programas existentes, o programa escolhido foi o programa *Check Up Pro*. Neste programa é avaliada a hidratação da pele, a oleosidade, a elasticidade, a queratina e a textura. Posteriormente, realizam-se algumas determinações individuais de acordo com a necessidade ou a preocupação do cliente. Neste caso, a determinação escolhida foi a presença de rugas.

Mediante os resultados obtidos, são elaborados os relatórios e a ficha de recomendação de rotina cosmética com produtos específicos existentes no mercado, enviados para o cliente posteriormente. É ainda agendada uma data de revisão para que, nessa data, seja efetuada uma nova avaliação de modo a perceber a eficácia do tratamento selecionado e efetuar adaptações, caso seja necessário. Os resultados obtidos relativamente aos diversos parâmetros e interpretação dos mesmos encontram-se apresentados no **Anexo 2**.

Conclusão

A realização desta atividade permitiu aprofundar o contacto e o conhecimento na área de dermocosmética. Este serviço oferecido pela farmácia permite efetuar um aconselhamento personalizado ao utente mediante os resultados da avaliação da pele e as suas preocupações, bem como o acompanhamento regular para avaliar a eficácia do mesmo e a eventual necessidade de uma reavaliação.

Atividade 3: Esclarecimento sobre o mecanismo de ação e indicação terapêutica do medicamento Lipocomb (rosuvastatina/ezetimiba)

Introdução

O pedido de esclarecimento relativamente ao mecanismo de ação e indicação terapêutica do fármaco Lipocomb surgiu de um utente do sexo masculino com 54 anos que se deslocou à farmácia por ter estranhado estar a tomar um medicamento novo, revelando que desconhecia o motivo da toma do mesmo.

Contextualização

Após ouvir o utente, foi possível perceber que o mesmo se encontrava bastante confuso relativamente à toma deste medicamento, tanto a nível da posologia como da própria indicação terapêutica para a qual este tinha sido prescrito. Quando questionado sobre problemas de saúde existentes, revelou ter “colesterol alto”.

Os dados do histórico do utente presentes no Sifarma mostraram que este tomava anteriormente ezetimiba 10 mg e rosuvastatina 10 mg, separadamente.

Tendo em conta as informações recolhidas, consultei o RCM do medicamento, tendo percebido que o Lipocomb é uma associação de dose fixa de rosuvastatina e ezetimiba, estando indicado como adjuvante no tratamento de hipercolesterolemia primária (exceto hipercolesterolemia familiar heterozigótica) na substituição dos monocomponentes

quando os doentes se encontram adequadamente controlados com rosuvastatina e ezetimiba administradas em simultâneo e na mesma dose. ^[10]

A associação entre elevados valores de colesterol LDL e risco cardiovascular é bem conhecida, o que faz com que a redução dos níveis de colesterol LDL seja o objetivo principal para diminuir este risco, sendo o uso das estatinas a terapia preferencial. No entanto, verifica-se que as estatinas em monoterapia são, em muitos casos, uma solução ineficiente. Deste modo, a terapêutica combinada com fármacos como a ezetimiba assumiu particular importância. ^[11]

O colesterol pode ser sintetizado no fígado ou pode ser absorvido através do trato gastrointestinal. A ezetimiba é um fármaco inibidor da absorção do colesterol a nível do intestino, fixando-se na bordadura em escova do intestino delgado, inibindo a absorção do colesterol pelo transportador esteroide Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Consequentemente, há uma menor distribuição de colesterol para o fígado e redução das reservas hepáticas, bem como um aumento da *clearance* sanguínea, traduzindo-se num aumento do colesterol HDL e numa diminuição não só do colesterol total e LDL, mas também dos triglicerídeos. ^[12]

A rosuvastatina é um fármaco com ação similar à das outras estatinas, sendo um inibidor competitivo da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-coA) redutase, uma enzima fundamental na síntese de colesterol. A inibição desta enzima reduz a produção de ácido mevalónico, um precursor do colesterol. ^[13] Quando comparada com outros fármacos da mesma classe, revelou elevada eficácia na melhoria do perfil lipídico, bem como um papel fundamental na prevenção cardiovascular primária e secundária, uma vez que apresenta ação anti-inflamatória, antioxidante e antitrombótica. ^[14]

De modo a esclarecer e tranquilizar o utente, foi-lhe dito que este medicamento substituiu dois outros que antes tomava. Ambas as substâncias ativas constituintes do medicamento Lipocomb são hipolipemiantes, ou seja, permitem reduzir o colesterol, no entanto, o mecanismo de ação é distinto e complementar, fazendo com que este medicamento seja capaz de reduzir o colesterol que é absorvido no trato digestivo, mas também o colesterol que o próprio organismo produz. Para além disso, foi possível esclarecer o utente quanto à posologia do medicamento, comunicando-lhe que passava a fazer apenas 1 cápsula por

dia de um só medicamento, com ou sem alimentos, em vez de tomar 1 comprimido de cada um dos medicamentos prescritos anteriormente, o que se traduz numa simplificação da terapêutica. ^[10]

Dada a importância da dieta como parte fundamental da gestão da hipercolesterolemia, o utente foi alertado para a necessidade de priorizar uma alimentação rica em gorduras insaturadas e fibras, aumentando o consumo de vegetais, frutas e oleaginosos, e diminuindo o consumo de gorduras saturadas e produtos ricos em açúcares. ^[15]

Conclusão

O pedido de esclarecimento relativo ao fármaco Lipocomb permitiu auxiliar um utente que, no final do atendimento, mostrou estar esclarecido relativamente às suas dúvidas e preocupações. Esta atividade também motivou a minha aprendizagem e permitiu-me aprofundar conhecimentos sobre a base fisiopatológica da hipercolesterolemia, gestão da doença e opções terapêuticas existentes no mercado.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Suplementos orais de colagénio: verdadeiros aliados anti-envelhecimento da pele?

1. Introdução

Nos últimos anos, temos assistido a uma preocupação crescente da população com a saúde da sua pele por imposição dos padrões de beleza. Este facto é acompanhado de um aumento exponencial de produtos existentes no mercado na área de dermocosmética nas mais diversas apresentações e com múltiplas ações.

O envelhecimento leva a alterações na aparência da pele, existindo uma diminuição dos níveis de colagénio e degeneração das fibras elásticas, o que se traduz na perda de elasticidade da pele, flacidez e aparecimento de rugas. ^{[16][17]}

Uma das tendências emergentes na gestão de cuidados da pele é a toma de suplementos orais para melhorar a aparência da pele “de dentro para fora”. ^[18]

Os suplementos alimentares de colagénio, em particular os que contêm colagénio hidrolisado, têm ganho popularidade pelos seus alegados benefícios em atenuar e reverter os sinais de envelhecimento prematuro da pele, nomeadamente através da redução de rugas e diminuição da flacidez. Ao contrário de procedimentos invasivos e dispendiosos e de produtos de aplicação tópica, cuja penetração na pele é reduzida, comprometendo a sua absorção, os suplementos contendo colagénio hidrolisado mostraram ser seguros e ter uma melhor relação custo-eficácia. Além disto, o facto de a toma ser oral facilita a incorporação nas rotinas do dia-a-dia, tornando este nutracêutico muito atrativo. ^[19]

Dado que o processo de envelhecimento é intensificado com o aparecimento da menopausa, verifica-se uma procura mais acentuada por estes suplementos em Farmácia Comunitária por parte das mulheres nestas faixas etárias. Deste modo, o presente tema foi divulgado na farmácia, de forma a elucidar a equipa acerca do mesmo, recorrendo à apresentação que se encontra em anexo (**Anexo 1**).

2. A composição da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e é composta por três camadas: derme, epiderme e hipoderme. ^[20]

O envelhecimento da pele, processo que pode ocorrer devido ao avançar da idade ou a fatores extrínsecos, caracteriza-se por mudanças estruturais que são mais notórias a nível da derme. ^[21]

A derme é constituída, na sua maior parte, pela matriz extracelular (ECM). O maior componente da matriz são as fibras de colagénio que conferem força e elasticidade. Na pele humana, os colagénios tipo I e tipo III estão em maior quantidade. Além do colagénio, a matriz apresenta na sua constituição fibras elásticas, que conferem elasticidade ao tecido conjuntivo e complementam a resistência oferecida pelas fibras de colagénio. Os proteoglicanos e glicosaminoglicanos são constituintes fundamentais da matriz, desempenhando várias funções, nomeadamente devido à elevada capacidade higroscópica que estes últimos apresentam. Além da componente acelular, a derme apresenta fibroblastos que são responsáveis pela síntese e degradação das proteínas fibrosas e amorfas que compõem a matriz, e ainda por uma grande variedade de outros componentes celulares, onde se incluem mastócitos e células endoteliais. ^[21]

De forma geral, com o envelhecimento da pele há aparecimento de rugas e diminuição da elasticidade, no entanto, o tipo de envelhecimento condiciona as alterações que são observadas na pele. ^[22] No envelhecimento intrínseco, que ocorre devido ao avançar natural da idade, as rugas são normalmente mais finas e a epiderme torna-se mais estreita. Por outro lado, no envelhecimento decorrente da influência de fatores extrínsecos, maioritariamente a exposição solar crónica, as rugas são marcadas, a pele torna-se flácida e hiperpigmentada. ^[20] A redução na quantidade de ECM aliada à diminuição da quantidade de colagénio (o envelhecimento proporciona uma diminuição da produção de colagénio e um aumento da sua degradação) conduz a uma atrofia progressiva da derme.

3. O envelhecimento e as mudanças na composição da derme

Nos últimos anos, tem-se verificado um marcado progresso na compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pelos sinais de envelhecimento observados na pele. De entre os vários mecanismos propostos que tentam explicar estas alterações, o mais conhecido é o de acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que resulta em danos no DNA, ativação de vias de sinalização e ativação de metaloproteinases da matriz (MMP). No entanto, na tentativa de entender melhor a base molecular do envelhecimento e desenvolver novas estratégias terapêuticas, têm sido exploradas outras áreas como a epigenética e o microbioma da pele. ^[19]

O envelhecimento da pele é, como referido anteriormente, identificado através de diversas características como o aparecimento de rugas e a perda de elasticidade. Esta alteração deve-se, maioritariamente, às mudanças quantitativas e estruturais que se verificam a nível das fibras de colagénio. Do ponto de vista estrutural, estas passam a um estado fragmentado e mal distribuído. Em termos quantitativos, há um aumento da sua degradação acompanhado de uma diminuição na biossíntese, fazendo com que a homeostase deixe de existir. ^[18]

3.1 Mecanismos das alterações das fibras de colagénio

As metaloproteinases da matriz (MMP) são uma família de endopeptidases ubíquas capazes de degradar as proteínas da matriz. ^[23] A maior fonte destas substâncias são os queratinócitos a nível da epiderme e os fibroblastos na derme. As MMP podem ser divididas em cinco grupos: as collagenases, de onde faz parte, por exemplo a MMP-1; as gelatinases (MMP-2 e MMP-9); as estromelisinases (MMP-3, entre outras); as matrilisinas, e as MMP do tipo membrana, onde se incluem a MMP-14, MMP-15 e MMP-16. A fragmentação das fibras de colagénio é iniciada pela protease MMP-1 e a degradação do colagénio é depois efetuada pelas MMP-3 e MMP-9. Para que seja possível controlar o excesso da atividade das metaloproteinases, os inibidores tecidulares específicos das metaloproteinases (TIMP) exercem uma importante atividade regulatória. ^[21]

Na pele envelhecida, verifica-se que a maioria das MMP encontram-se em níveis superiores, aumento esse que não é acompanhado de um aumento dos níveis dos TIMP,

o que conduz a uma desregulação da atividade das metaloproteinases, levando a uma fragmentação acelerada do colagénio na derme e, consequentemente, do processo de envelhecimento da pele.

As ROS podem ser geradas por fontes extrínsecas ou intrínsecas, como a radiação Ultravioleta (UV) ou os processos metabólicos, e são essenciais para o aumento dos níveis de MMP verificado no envelhecimento.^[24] Estas espécies têm a capacidade de ativar a família MAP quinase (MAPK) que, por sua vez, induz a proteína ativadora 1 (AP-1), um fator de transcrição essencial na regulação da transcrição de metaloproteinases como a MMP-1, MMP-3 e MMP-9.^[25] Além disso, as ROS são capazes de ativar o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) que regula positivamente algumas metaloproteinases nos fibroblastos da derme, de entre as quais a MMP-1 e MMP-3.^[26]

Além do que foi anteriormente referido, existem outros mecanismos a nível molecular que permitem elucidar as alterações que se verificam nas fibras de colagénio da pele com o envelhecimento, nomeadamente, alterações na sinalização pelo fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e mudanças na interação entre os fibroblastos e a matriz extracelular.^[19]

O TGF- β constitui um importante e fundamental regulador da biossíntese da matriz extracelular sendo que, nos fibroblastos da derme, regula a produção e degradação do colagénio pela via Smad, contribuindo para a manutenção da homeostase. Numa situação normal, o TGF- β liga-se ao recetor TGF- β tipo II (TBR II) que recruta e fosforila o recetor TGF- β tipo I. Consequentemente, há ativação dos fatores de transcrição Smad 2 e Smad 3, um dos quais se vai combinar com o fator Smad 4 com o objetivo de formar complexos Smad heterodiméricos que, quando ativados, são translocados para o núcleo onde interagem com elementos ligantes Smad nas regiões promotoras dos genes alvo TGF- β ^[19]

Os genes da ECM são regulados positivamente por esta via de sinalização, bem como os TIMP. Pelo contrário, as MMP são reguladas negativamente pela via TGF- β /Smad. Por este motivo, acredita-se que esta via de sinalização é crucial para a manutenção da integridade do tecido na derme, através da potenciação da produção de ECM e inibição da sua degradação. O que se verifica na pele envelhecida é que a presença de ROS ativa

o fator AP-1 que inibe a sinalização via TGF- β , fazendo com que a síntese de colagénio se torne deficitária, diminuindo a quantidade de colagénio presente na derme. ^[18]

No que diz respeito à interação entre os fibroblastos e a matriz, verifica-se também uma diferença com o envelhecimento da pele. Na pele jovem, os fibroblastos aderem facilmente à matriz envolvente, uma vez que esta se encontra intacta, mantendo a forma alongada através de forças mecânicas. No entanto, devido à degradação da matriz resultante do processo de envelhecimento, esta adesão diminui, levando à redução do tamanho do fibroblasto, comprometimento da forma alongada e a uma morfologia tipicamente colapsada. Nos fibroblastos senescentes, a característica principal é a diminuição do seu tamanho, ocorrendo uma menor segregação de componentes da matriz e um aumento da produção de ROS, o que eleva a expressão de MMP e inibe a sinalização mediada por TGF- β , criando um *loop* positivo que acelera o envelhecimento da pele. ^[27]

3.2 Alterações nos outros componentes

As fibras elásticas são maioritariamente produzidas por fibroblastos a nível da derme e são formadas a partir de moléculas solúveis de tropoelastina (precursor da elastina) via *cross-linking* por ação da enzima lisil oxidase (LOX), e consistem em proteína elastina e microfibrilas de fibrilina. A proteína fibulina-5 tem um papel importante na associação das microfibrilas com a elastina para formar fibras elásticas, que contribuem para a manutenção da elasticidade da pele. ^[18]

As fibras elásticas apresentam-se numa arquitetura bem organizada, estrutura que muda com o envelhecimento. O envelhecimento intrínseco é caracterizado por uma diminuição do número de fibras elásticas, enquanto no envelhecimento decorrente da fotoexposição, além de redução de síntese de fibras e aumento da sua destruição, verifica-se uma acumulação de fibras elásticas desorganizadas e disfuncionais na derme, processo que se designa por “elastose solar”, cujo mecanismo ainda não se encontra bem elucidado. A degradação das fibras elásticas parece ser proporcionada pela ativação de MMP capazes de catabolizar estes componentes, com destaque para a MMP-12. ^{[18][19]}

No processo de envelhecimento, a expressão de LOX encontra-se diminuída, bem como de fibulina-5, o que resulta em formação de fibras diminuída. Esta diminuição, aliada à

perda de fibras funcionais, contribui para a perda de elasticidade da pele e aparecimento de rugas.

As mudanças na quantidade de glicosaminoglicanos e proteoglicanos é variável mas, geralmente, verifica-se um aumento destes componentes com a idade, o que pode resultar da sua acumulação anormal ou de um mecanismo de resposta compensatória a dano da matriz. [18]

Na **Figura 3** encontram-se esquematizadas as principais alterações decorrentes do processo de envelhecimento da pele.

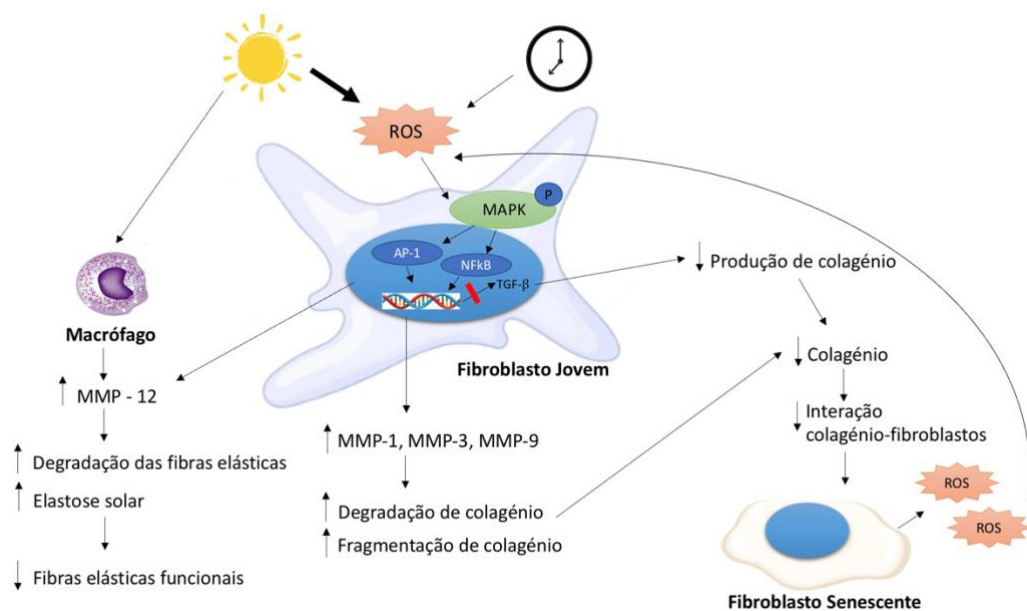


Figura 3. Alterações observadas nos componentes da pele durante o processo de envelhecimento. Adaptado de [18].

4. Colagénio hidrolisado: fontes e propriedades

O colagénio é maioritariamente formado por glicina, prolina e hidroxiprolina numa estrutura em tripla hélice composta por três cadeias alfa. [22][28] Apesar de apresentar elevada capacidade de retenção de humidade, devido ao facto de ser uma proteína de elevado tamanho e peso molecular, propriedades que comprometem a sua absorção, têm

sido desenvolvidos materiais funcionais com péptidos de colagénio com menor peso molecular. ^[22]

As proteínas no seu estado nativo, como o colagénio, exibem baixa solubilidade em água devido ao elevado peso molecular que apresentam (cerca de 300 kDa), o que compromete a sua aplicação em produtos cosméticos. No entanto, a degradação do colagénio por desnaturação seguida de um processo enzimático quebra as cadeias proteicas em péptidos pequenos, produzindo-se colagénio hidrolisado. Este tipo de colagénio apresenta baixo peso molecular (cerca de 1 a 10 kDa), o que se traduz numa melhor biodisponibilidade e capacidade de distribuição no organismo. ^{[29][30]}

Os péptidos bioativos obtidos enzimaticamente são caracterizados por serem uma combinação de pequenas sequências de aminoácidos, ligados através de ligações peptídicas. Após a administração oral de colagénio hidrolisado, os péptidos bioativos hidroxipropil-glicina (Hyp-Gly) e propil-hidroxiprolina (Pro-Hyp) são distribuídos em níveis elevados na corrente sanguínea, revelando o seu papel importante na melhoria do estado da pele. ^[22]

O colagénio hidrolisado atua de duas formas diferentes na derme. Numa primeira ação, os aminoácidos livres servem de blocos construtores à formação de colagénio e fibras elásticas. Por outro lado, os oligopéptidos de colagénio têm capacidade de atuar como ligandos a nível dos fibroblastos, estabelecendo ligações com os recetores de membrana e estimulando a produção de colagénio, elastina e ácido hialurónico. ^[29]

O colagénio pode ser isolado de diferentes fontes, o que resulta em diferenças nas suas propriedades químicas. ^[30] O isolamento do colagénio proveniente de fontes marinhas apresenta mais vantagens do que o proveniente de mamíferos (suínos e bovinos), uma vez que algumas comunidades apresentam padrões religiosos no que diz respeito à utilização destes animais, e há a possibilidade de transmissão de doenças imunogénicas e inflamatórias por parte dos animais terrestres. ^[29]

O colagénio marinho e os péptidos de colagénio exibem elevada biodisponibilidade, potência e perfil de segurança favorável. ^[28] Estudos recentes revelaram que os hidrolisados provenientes de fontes marinhas exibiam potenciais propriedades anti-

oxidantes, embora o mecanismo exato pelo qual ocorre não esteja bem esclarecido. ^[19] Além disso, o colagénio hidrolisado de escamas de peixe apresentou excelente capacidade de retenção de água, bem como capacidades anti-envelhecimento e anti-melanogénicas, revelando-se um potencial ingrediente ativo para cuidados de pele. ^[31]

5. Suplementação oral de colagénio e efeitos anti-envelhecimento da pele

A eficácia dos hidrolisados de colagénio na melhoria da pele danificada foi demonstrada, no entanto, os efeitos e funções benéficas das proteínas e péptidos ativos que estão na origem desta melhoria são ainda pouco conhecidos. ^[22]

Numa revisão sistemática publicada em 2023, os autores verificaram que a suplementação oral de colagénio tem um efeito positivo na hidratação da pele. ^[28] Esta descoberta é consistente com outros estudos em que se verificou que a hidratação da pele de ratinhos em que foram administrados péptidos de colagénio melhorou significativamente, quando comparada com a dos ratinhos do grupo controlo ($p < 0.05$). ^[28] No mesmo estudo, os autores demonstram a melhoria da elasticidade da pele através da suplementação oral com colagénio. ^[31] De Luca et al. descobriu que os pacientes que utilizavam suplementação oral de péptidos de colagénio de origem marinha exibiam um aumento significativo da elasticidade da pele ($p < 0.0001$). ^[32] Além disto, Yoon et al. mostrou que, em humanos, a duração de 12 semanas de suplementação oral de colagénio aumentou significativamente a elasticidade da pele, em comparação com outras durações de tratamento, o que é consistente com estudos anteriores.

Apesar das pesquisas crescentes nesta área, os testes *in vivo* têm limitações e as diferenças entre espécies tornam os estudos mais difíceis. ^[22] Além disso, a maioria dos estudos apresenta um número de voluntários reduzido e utiliza suplementos orais que possuem outros componentes na sua constituição, além dos hidrolisados de colagénio, como antioxidantes e vitaminas, o que dificulta a identificação do constituinte que resulta em efeitos benéficos. As diferentes durações de administração e forma de suplementação são também problemas que se verificam nos estudos. ^{[22][28]}

Um estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo foi publicado em 2023. O objetivo foi avaliar a hidratação, descamação, elasticidade e presença de rugas após

suplementação oral durante 12 semanas. Neste estudo, foi utilizado CPNS, um produto peptídico de colagénio maioritariamente obtido das escamas de peixe através da utilização de proteases fúngicas, rico em formas dipeptídicas bioativas específicas não combinadas com antioxidantes ou vitaminas. ^[22] Um grupo de 100 mulheres entre os 30 e os 60 anos completou o estudo, estando divididas aleatoriamente entre um grupo que, durante 12 semanas, recebeu suplementação oral contendo 1650 mg de colagénio e um grupo placebo. Neste estudo, foi possível perceber que o CPNS acelera a síntese de ácido hialurónico através da regulação negativa da hialuronidase-1 (HYAL1) e regulação positiva da hialuronana sintetase 2 (HAS2), o que contribui para um aumento da hidratação da pele. Além disso, a quantidade de MMP-1 nos fibroblastos diminuiu consideravelmente, aumentando a produção de procologénio tipo I. A suplementação oral com 1650 mg de colagénio durante 12 semanas melhorou de forma significativa os parâmetros verificados nas mulheres submetidas ao estudo. A melhoria da hidratação e diminuição de descamação verificou-se após 4 semanas, enquanto o aumento da elasticidade se verificou após 8 semanas. Também a presença de rugas diminuiu após 12 semanas de tratamento, não se tendo verificado qualquer efeito secundário decorrente da suplementação. ^[22]

6. Conclusão

Os suplementos orais de colagénio têm ganho protagonismo como estratégia para melhorar a saúde da pele e manter a aparência jovem.

O colagénio hidrolisado demonstrou, em diversos estudos, ser capaz de ajudar a melhorar os parâmetros da pele, nomeadamente no que diz respeito à hidratação e elasticidade.

No entanto, verifica-se que nem todas as fontes de colagénio permitem obter a mesma eficácia. ^[23] Além disso, os estudos são efetuados com doses e durações de administração diferentes, o que constitui um problema na descoberta da dose e duração de tratamento ótimas para obter os efeitos pretendidos. As amostras reduzidas e diferentes formas de suplementação são também um obstáculo à obtenção de resultados elucidativos.

Por este motivo, a realização de ensaios clínicos controlados, randomizados e em larga escala é imperativa para a análise dos benefícios da suplementação de colagénio como aliado anti-envelhecimento da pele.

Tema 2 - Terapia de substituição na menopausa e no risco de demência

1. Introdução

A menopausa é um fenómeno fisiológico feminino induzido por uma deficiência de estrogénio, afetando as mulheres com idade média de 51 anos e manifestando-se, principalmente, com sintomas vasomotores, como afrontamentos, palpitações, e suores noturnos.^[33]

A demência é uma doença crónica não transmissível que se caracteriza por uma perturbação progressiva da capacidade cognitiva, nomeadamente no que diz respeito à linguagem e memória, acabando por afetar a vida quotidiana das pessoas que com ela sofrem.^[34]

A doença de Alzheimer (DA) é a causa principal de demência, sendo que a incidência duplica a cada cinco anos em pessoas com mais de 65 anos. Dado que não existe tratamento, o foco centra-se em modificar os fatores de risco, especialmente entre os 45 e os 65 anos, uma vez que se pensa que cerca de 35% dos casos de demência podem ser atribuídos a fatores de risco potencialmente modificáveis, como a obesidade, a inatividade física o tabagismo e a depressão tardia, entre outros.^[35]

Muitas doenças neurodegenerativas apresentam diferenças relacionadas com o sexo. No caso da DA, verifica-se que as mulheres são mais suscetíveis e que as taxas de incidência de DA são superiores no sexo feminino a nível europeu, factos que motivam a procura da relação entre as hormonas gonadais femininas e a doença de Alzheimer. Além disso, verifica-se que mais mulheres vivem com DA durante mais tempo, uma vez que alcançam perda parcial de autonomia mais rapidamente, e que os homens morrem mais rapidamente com esta doença. Até à idade avançada, ambos os sexos apresentam um risco similar de desenvolver DA, momento a partir do qual as mulheres apresentam um risco superior.^[36]

Com o aumento da esperança média de vida, a prevalência da DA aumentou de forma drástica, aumento esse que não foi acompanhado de uma melhoria nas opções de tratamento disponíveis.^[37]

O estrogénio e a progesterona apresentam um papel importante nas funções cerebrais e, portanto, a perda destas hormonas no período da menopausa é um importante fator de risco para a progressão da DA. De facto, um grande número de estudos epidemiológicos sugere que o declínio nos níveis de estrogénio no período pós menopausa é responsável pelo aumento do risco de DA. ^[36]

A terapia hormonal de substituição (THS) é um tratamento utilizado para mitigar os sintomas da menopausa. Este tratamento pode ser de diferentes tipos, incluindo diferentes hormonas e vias de administração. ^{[38][39]}

O Ovestin® faz parte das opções existentes no mercado no âmbito da THS. Este medicamento, na forma de creme vaginal, é composto por estriol, um estrogénio que auxilia as mulheres na atenuação dos efeitos da menopausa, e que é altamente prescrito pelos médicos ginecologistas. ^[40]

A ideia de explorar este tema surge do elevado contacto com este fármaco em contexto de Farmácia Comunitária e após uma pesquisa sobre o que motiva a prescrição deste tipo de tratamento, tendo-me deparado com um artigo do conhecido jornal *The New York Times* intitulado “*Do hormone treatments for menopause increase dementia risk?*”. Após a realização de uma pesquisa aprofundada, foi possível perceber que a maioria dos estudos sugere que a terapia hormonal de substituição com estrogénios pode ter um efeito benéfico na modulação do risco de demência, no entanto, existem alguns estudos, como o referido no artigo, que tornam este tema controverso e plausível de ser discutido. ^[41]

2. Menopausa

A alteração fisiológica designada por menopausa tem início a nível dos ovários, onde o número de folículos ováricos diminui, com consequente diminuição dos níveis de inibina e estradiol. Os baixos níveis destes últimos, através de um mecanismo de feedback positivo, estimulam a produção de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo que, por sua vez, estimula a produção de hormona luteinizante (LH) e de hormona folículo-estimulante (FSH) a nível da hipófise. ^[37]

A primeira expressão da diminuição acentuada da função dos folículos ováricos é o facto de a menstruação se tornar irregular. A amenorreia definitiva surge mais tarde, quando ocorre falência ovárica, devido ao consumo total dos folículos.^{[33] [37]}

A carência de estrogénio afeta vários órgãos de vários sistemas, uma vez que o papel dos estrogénio ultrapassa os ovários. Prova disto é a existência de um grande número de sintomas para além dos vasomotores.

Como manifestações precoces, além dos sintomas vasomotores, temos as perturbações a nível psicológico como a dificuldade em adormecer e alterações de humor, e perturbações genito-urinárias. O estrogénio tem um papel importante no que diz respeito à manutenção do trato urogenital da mulher. A diminuição desta hormona leva a atrofia da mucosa vaginal, aumento do pH e diminuição da secreção vaginal, o que leva a manifestações como secura e irritação vaginal, relações sexuais dolorosas, incontinência e aumento da incidência de infeções do trato urinário (UTI) sentidas pelas mulheres na fase da menopausa.^{[33] [37]}

Além das manifestações precoces, a menopausa é acompanhada de manifestações tardias, como alterações a nível cerebral que parecem estar associadas a um aumento da incidência de doença de Alzheimer. Os estrogénios têm um papel crucial na proteção cardiovascular, uma vez que levam a uma diminuição do colesterol total, diminuição das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e aumento das lipoproteínas de elevada densidade (HDL), um efeito benéfico a nível do perfil lipídico. A carência estrogénica traduz-se numa diminuição da densidade mineral óssea, havendo um aumento da incidência de osteoporose. Assim, a falta de estrogénios leva a alterações a nível cutâneo, articular, cardiovascular, ósseo e alterações no metabolismo.^[33]

Existem vários tratamentos utilizados para o controlo dos sintomas, que incluem modificações no estilo de vida, terapias não hormonais e terapias hormonais. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a terapia hormonal de substituição (THS) para tratamento de sintomas vasomotores.^[37]

3. O papel do estrogénio na doença de Alzheimer

O estrogénio é uma hormona esteroide produzida no sexo feminino e masculino. No sexo feminino, é responsável pelo desenvolvimento do sistema reprodutor e características sexuais primárias e secundárias. No caso do sexo masculino, a expressão de androgénios permanece relativamente constante ao longo da vida adulta, o que não é observado no caso da mulher, em que na menopausa ocorre a falência natural do conjunto de folículos femininos primordiais e, como consequência, há cessação da produção de estrogénio com rápido declínio dos níveis hormonais endógenos. O estudo desta hormona é um pouco complexo, existindo evidências de que exerce um papel neuroativo importante, estando envolvido em efeitos neuroprotetores e neuropatológicos.^[37]

Dado que durante a menopausa há perda deste fator neuroprotetor, foi levantada a hipótese de que a mudança acentuada no ambiente estrogénico durante a menopausa pudesse contribuir para o aumento da vulnerabilidade das mulheres ao desenvolvimento de DA.

A biossíntese dos estrogénios pressupõe que ocorra a conversão do colesterol e posterior aromatização dos androgénios intermediários, reações que estão dependentes da disponibilidade de enzimas. O 17 β -estradiol (estradiol, E2) e a estrona (E1) são os produtos bioativos produzidos por mulheres não grávidas que se encontram no período pré-menopausa. Estas hormonas são segregadas na corrente sanguínea ligadas a globulinas, sendo posteriormente distribuídas no organismo. Os estrogénios entram nas células através de mecanismos passivos e ligam-se a recetores específicos, induzindo dimerização e subsequente transporte do complexo que se formou para o compartimento nuclear, de modo a facilitar respostas genómicas.^[42]

Existem três tipos de recetores de estrogénio (ER) no organismo, sendo dois deles recetores nucleares (ER α e ER β) e o terceiro um recetor acoplado à proteína G ligado à membrana. Este último não possui atividade transcricional, estando envolvido em ações de carácter não genómico. Os recetores nucleares estão presentes, maioritariamente, em tecidos reprodutivos, mas verificou-se a presença de ambas as isoformas no sistema nervoso central (SNC).^[37]

A alteração dos mecanismos genómicos é um processo lento, mas capaz de influenciar os processos celulares que estão dependentes da síntese de proteínas. O elemento de resposta ao estrogénio (ERE) é uma sequência específica localizada na região promotora do DNA e que possui elevada afinidade para a ligação aos complexos formados entre o estrogénio e os seus recetores, permitindo que os estrogénios possam regular diretamente a expressão de genes com elevada especificidade. Através deste mecanismo, o estrogénio é capaz de induzir de forma direta a produção de proteínas estruturais e fatores antiapoptóticos que são importantes a nível da sinaptogénese e plasticidade sináptica. Além disso, a atividade destas hormonas pode suprimir a expressão de genes envolvidos na apoptose e morte celular programada, como o *BCL-2*, de modo a promover a sobrevivência da célula. [42]

A patogénese da DA inicia-se com a degradação de proteína precursora de amilóide (APP) para produzir beta-amilóide ($A\beta$), que se acumula em torno dos vasos sanguíneos a nível cerebral, formando placas amilóides. Estas placas têm capacidade de enfraquecer as paredes dos vasos. O efeito neurotóxico da $A\beta$ leva a destruição dos neurónios e atrofia do SNC. Além disso, há uma diminuição da atividade do sistema colinérgico, essencial para a manutenção da memória e aprendizagem. A proteína Tau, que está naturalmente ligada aos microtúbulos envolvidos na transmissão neuronal, passa a formar aglomerados no interior dos neurónios, inibindo a transmissão de sinais. O dano oxidativo está também na origem da neurodegeneração. [37] [43]

A APP é expressa em grande número nas células nervosas e desempenha um papel crucial no desenvolvimento da DA, uma vez que dá origem à proteína beta-amilóide, um dos principais agentes patogénicos envolvidos na origem e evolução da DA. Inicialmente, ocorre a clivagem da APP pela enzima beta-secretase (BACE-1), dando origem a $APP\beta$ solúvel e a um fragmento ligado à membrana, β -CTF. Este último, ao ser processado pela γ -secretase, origina a proteína beta-amilóide, cujos depósitos estão na origem de neurotoxicidade. Por outro lado, se a APP for processada pela α -secretase origina $APP\alpha$ solúvel que possui capacidade de proteger os neurónios contra a ação tóxica da $A\beta$. Dados mostraram que o estrogénio pode atenuar a neurotoxicidade da proteína $A\beta$ através de um aumento da secreção de $APP\alpha$. [36]

As citocinas pro-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio contribuem para o dano neuronal e neurodegeneração, sendo que a resposta imune inadequada no SNC aumenta

a gravidade da patologia na DA. O 17 β -estradiol possui a capacidade de inibir a expressão de genes que estão na origem do ambiente inflamatório criado, nomeadamente do fator de transcrição NF-kB e estimula a microglia a produzir citocinas anti-inflamatórias. Além disto, inibe a expressão da sintetase do óxido nítrico, efeito anti-inflamatório mediado através da via MAPK. O estrogénio atua ainda na inibição da libertação de citocinas inflamatórias induzidas por isquemia cerebral, como a interleucina 1 β (IL-1 β). No cérebro humano, a administração de estrogénio potenciou a depuração de A β pelas células da microglia, o que enfatiza o seu importante papel na regulação negativa da neuroinflamação. ^[37]

A apolipoproteína E (APOE) é o fator de risco genético mais forte para a DA de início tardio. Altamente expressa nos astrócitos e com capacidade moduladora da homeostase lipídica, está presente nos humanos em três isoformas: APOE2, APOE3 e APOE4. Esta última é expressa em mais de metade dos pacientes com diagnóstico de DA e está associada a um risco elevado de DA, enquanto um indivíduo homozigoto para APOE2 apresenta uma probabilidade muito baixa de desenvolver DA. Apesar de alguns estudos sugerirem um papel do estrogénio na expressão das APOE2 e APOE3, aumentando o crescimento neuronal, o genótipo APOE tem um efeito decisivo nos resultados da exposição ao estrogénio. Estudos indicam que mulheres APOE4 respondem melhor à THS e que o uso deste tratamento em mulheres pós-menopausa com mutações APOE4 diminui a deposição de beta-amilóide. ^{[37][44]}

A disfunção mitocondrial é outro fator que tem sido associado à progressão da DA, e a toxicidade mediada pela proteína A β parece estar na origem deste problema. A acumulação de A β aumenta a permeabilidade do cálcio nas membranas. A quantidade elevada de cálcio aumenta a permeabilidade da membrana mitocondrial, levando a efeitos como a apoptose e necrose celular. A nível da membrana celular e mitocondrial temos expressão do canal aniónico dependente da voltagem (CADV) que é responsável pela regulação da homeostase do cálcio e interage com os recetores de estrogénio a nível das membranas neuronais. A administração de estrogénio mostrou ser capaz de reduzir a abertura destes canais, através da modulação da sua fosforilação, constituindo este mais um mecanismo neuroprotetor do estrogénio. ^{[35][36]}

A deficiência de estrogénio a longo prazo nas mulheres em período pós-menopausa conduz a uma alteração a nível da expressão de recetores de estrogénio, bem como a stress oxidativo que contribuem para uma deficiência mitocondrial e perturbação do sistema colinérgico, que acaba por originar uma gliose reativa, ou seja, uma mudança reativa inespecífica nas células da glia em resposta a danos no SNC, que habitualmente envolve a proliferação e hipertrofia de vários tipos de células gliais. [37]

As alterações encontradas na doença de Alzheimer encontram-se esquematizadas na **Figura 4**.

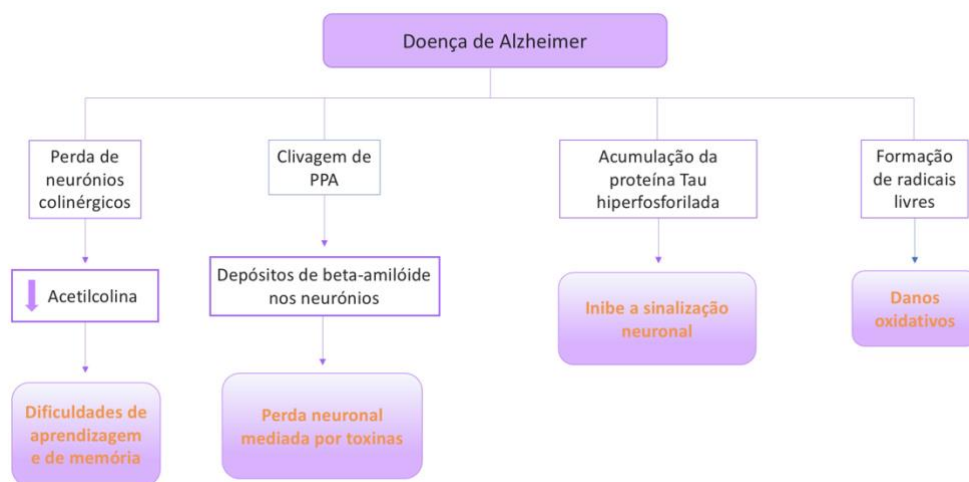


Figura 4. Patogénese da doença de Alzheimer. Adaptado de [37].

4. Relação entre terapia hormonal de substituição e o risco de demência – A evidência científica

A prescrição de THS na menopausa tem sido usada para suplementar os níveis de estrogénio endógeno e aliviar sintomas indesejáveis. Estudos epidemiológicos efetuados ao longo da década de 1990 mostraram uma diminuição da incidência de DA nas mulheres que utilizavam THS, em comparação com as não utilizadoras, tendo sido relatado um risco quase 30% diminuído de desenvolver DA nas mulheres que eram tratadas com THS. Estes resultados forneceram evidências para suportar o papel benéfico da THS no declínio cognitivo. No entanto, foram surgindo alguns estudos ao longo do tempo que tornaram este tema controverso. [32][45][46]

O *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) é o ensaio clínico randomizado de maior escala conhecido, onde foi avaliado o efeito da THS na demência e deficiências cognitivas. Após 4 anos do início do estudo, os dados mostraram que a exposição à THS levou a um aumento duplo no risco de diagnóstico de demência, exibindo um declínio cognitivo exacerbado em relação aos grupos controle. ^{[35][37]}

Sherwin e Maki forneceram a hipótese de que a efetividade da THS depende de uma janela temporal de administração que existe logo após a menopausa. ^[47] Da reavaliação dos dados obtidos no ensaio WHIMS e do *Cache County Study*, surge a estratificação dos dados. ^{[47][48]} A análise estatística revelou que a suplementação de estrogénio teve um efeito protetor, mas apenas em mulheres que iniciaram o tratamento cinco anos após o início da menopausa. De modo a avaliar diretamente esta hipótese, foram implementados diversos estudos em que foi feita a comparação do efeito da THS entre faixas etárias. O estudo *Multi-institute research in Alzheimer's epidemiology* analisou participantes de três faixas etárias: 50-63; 64-71 e 72-99. Foi reportado um menor risco de DA em todas as utilizadoras de THS, no entanto, o maior benefício foi sentido pelo grupo mais jovem, efeito benéfico que foi enfraquecendo à medida que a idade das participantes aumentou. ^[49]

Um outro estudo mostrou que a idade de transição para a menopausa parece ser também um fator determinante para o desempenho cognitivo, com as participantes que estiveram na menopausa mais recentemente a exibir uma maior capacidade de melhoria. Assim, estes estudos indicam que a perda prematura ou prolongada de estrogénios resulta numa menor eficácia da THS, bem como no aumento do risco de desenvolver DA. ^[50]

Um estudo publicado em junho de 2023 pelo Hospital Universitário de Copenhaga utilizou os registos nacionais dinamarqueses entre 2000 e 2018 para analisar 5589 casos de demência e 55890 controlos com a mesma idade (todas as mulheres tinham entre 50 e 60 anos em 2000). Este estudo sugere que as mulheres que receberam terapia combinada de estrogénio e progestina apresentavam um risco 24% maior de desenvolver demência, incluindo DA, mesmo em mulheres que receberam o tratamento com 55 anos de idade ou menos. Além disto, a equipa de investigação afirma que as taxas de risco aumentaram com a utilização prolongada de THS, sendo de 21% para 1 ano ou menos e 74% para uma utilização superior a 12 anos. No entanto, outros estudos demonstram um risco reduzido

e várias variáveis podem estar na origem da conclusão deste recente estudo, nomeadamente o facto de os resultados não se tratarem de um efeito da THS mas sim de uma predisposição nas mulheres que necessitam deste tipo de tratamento. ^[51]

Até agora, os ensaios clínicos randomizados de doentes com DA apresentam resultados mistos, sendo difícil extrapolar os resultados de ensaios individuais e chegar a uma conclusão coesa. No entanto, sugere-se que a intervenção estrogénica é mais eficaz em profilaxia do que do ponto de vista de tratamento, apresentando potencial no atraso do início da sintomatologia da DA, sendo uma opção viável em mulheres jovens antes que ocorram danos degenerativos. ^[42]

Os critérios e diretrizes clínicas que são utilizados para recomendar e prescrever THS variam de país para país, sendo esta decisão da responsabilidade do médico. No entanto, é importante ter em conta fatores como a história reprodutiva, formulação de THS, via de administração, regime e dosagem que podem levar a diferenças nos resultados esperados, e podem ser responsáveis pelas diferenças que se observam nos resultados entre os diversos ensaios clínicos.

A dosagem ideal de estrogénio deve ter como objetivo usar a dose eficaz mais baixa de modo a suplementar os níveis de estradiol para simular as condições fisiológicas pré-menopausa da mulher. Os três regimes de THS mais comuns incluem dosagem aguda, contínua e cíclica/intermitente. Esta última permite simular o que acontece com o ciclo natural pré-menopausa, em que os níveis séricos de estradiol variam entre 30 e 800 pg/mL. Estudos demonstram que a janela terapêutica parece ser estreita, ou seja, a titulação da dose é fundamental na gestão do risco de prescrição da THS. A duração do tratamento e a formulação pode influenciar o resultado cognitivo obtido nas utilizadoras de THS. ^[42]

O 17 β -estradiol é o princípio ativo natural, sendo que a via oral utiliza uma formulação micronizada que permite alcançar melhor absorção. Após conversão em sulfato de estrona, este composto acumula-se e vai-se libertando lentamente, através de uma administração em dose única. O valerato de estradiol atua como pro-fármaco do estrogénio natural e o estriol é apenas utilizado na forma intravaginal, uma vez que tem

reduzida atividade sistémica. Os estrogénios equinoconjugados (EEC) podem ser administrados por via oral e vaginal.^[52]

Evidências mostram que o tratamento com estradiol melhorou a função cognitiva de forma mais eficaz do que os estrogénios equinoconjugados devido a ações diferenciais em proteínas, enzimas e nos próprios recetores de estrogénio.^[42]

A administração de THS pode ser feita via oral, transdérmica ou vaginal. A administração oral tem sido associada a um risco aumentado de DA em uso prolongado, facto que não foi observado em utilizadoras de creme vaginal. Além disto, verificou-se risco de tromboembolismo venoso na administração oral, mas não na via transdérmica, o que sugere uma diferença no efeito estrogénico consoante a via de administração escolhida. As vias transdérmica e vaginal permitem obter uma maior biodisponibilidade do fármaco e uma melhor correlação com os níveis séricos pré-menopausa através de uma dose mais baixa, em comparação com a via oral.^[42]

A progesterona também apresenta efeito neuroprotetor, no entanto, a coadministração com estrogénio tem sido documentada como apresentando efeitos adversos. Estudos mostraram que tratamentos utilizando apenas estrogénio tiveram um efeito positivo na incidência de DA e que, quando em combinação com progestina, o resultado cognitivo piorou. Pensa-se que estes resultados se devam ao facto de a progesterona ser capaz de antagonizar os efeitos do estrogénio, neutralizando os seus efeitos neuroprotetores.^[42]

Os fatores reprodutivos parecem ter impacto substancial no efeito estrogénico, pelo que também devem ser tidos em conta nos estudos efetuados, de modo a auxiliar na perceção da eficácia terapêutica da THS.^[42]

5. Conclusão

Uma parte significativa da vida da mulher é passada no período pós-menopausa, sendo a qualidade de vida perturbada por diversas mudanças que resultam da falta de estrogénio característica desta fase, nomeadamente o declínio cognitivo.

Os estrogénios apresentam um papel crucial na modulação do risco de demência, com evidências científicas de que a THS pode ter um efeito benéfico na atenuação deste risco, principalmente em mulheres jovens.

A recomendação para a utilização da THS deve ter em conta um grande número de fatores além da idade, nomeadamente as características basais como o genótipo, e ainda fatores como o grau de escolaridade, uma vez que estes podem influenciar o desenvolvimento de DA e estar na origem de resultados ambíguos nos diversos ensaios efetuados. A dose e duração de tratamento devem também ser fatores a ter em conta.

O grande desafio para investigações futuras é tentar isolar os diversos fatores que podem contribuir para os resultados do tratamento e priorizar ensaios randomizados controlados e em larga escala, de modo a avaliar uma potencial relação entre a THS e o risco de demência, recorrendo, por exemplo, a biomarcadores cerebrais.^[53]

Conclusão global

Ao longo dos seis meses de estágio curricular, tive oportunidade de contactar com duas áreas distintas que me permitiram consolidar e aplicar conhecimentos que adquiri ao longo dos cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A aplicação do conhecimento, exploração de novas áreas de atuação do farmacêutico, realização de diversos serviços em contexto hospitalar e comunitário, bem como o trabalho com profissionais de saúde qualificados e com elevada experiência, tornaram este tempo de estágio extremamente enriquecedor e desafiante a nível profissional e pessoal.

O contacto com as necessidades dos utentes e suas fragilidades permite enaltecer a importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde em que a população deposita a sua confiança.

Considero que o estágio é de elevada importância no âmbito da formação profissional, uma vez que permite o contacto direto com a profissão, e possibilita a perceção de potenciais áreas de atuação do farmacêutico com interesse para o futuro.

Bibliografia

- [1] Darrow, D. H., Greene, A. K., Mancini, A. J., Nopper, A. J., & SECTION ON DERMATOLOGY, SECTION ON OTOLARYNGOLOGY–HEAD & NECK SURGERY, AND SECTION ON PLASTIC SURGERY. (2015). Diagnosis and management of infantile hemangioma: executive summary. *Pediatrics*, 136(4), 786-791.
- [2] Seebauer, C. T., Graus, M. S., Huang, L., McCann, A., Wylie-Sears, J., Fontaine, F., ... & Francois, M. (2022). Non-beta blocker enantiomers of propranolol and atenolol inhibit vasculogenesis in infantile hemangioma. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(3).
- [3] Overman, J., Fontaine, F., Wylie-Sears, J., Moustaqil, M., Huang, L., Meurer, M., ... & Francois, M. (2019). R-propranolol is a small molecule inhibitor of the SOX18 transcription factor in a rare vascular syndrome and hemangioma. *Elife*, 8, e43026.
- [4] Ospedalieri, S. I. D. F. (2017). Standard Tecnici Di Galenica Oncologica. https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/Standard_tecnici_di_Galenica_Oncologica.pdf
- [5] Terni, A. O. S. M. (2016). Protocollo per l'allestimento dei farmaci citotossici nella UFA. http://www.aospterni.it/assets/08-prot.%20allestim.farmaci%20citot.ufa-pos_sp.att.b.i_004_rev.0.0.pdf
- [6] Health, M. S. f. (2012). Hospital pharmacy management. <https://msh.org/wp-content/uploads/2013/04/mds3-ch45-hospitalpharmacymgmt-mar2012.pdf>
- [7] Ordem dos Farmacêuticos. (2018, October 9). Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_01_0_02_1834827175bf58d479434f.pdf
- [8] 6 razões para automatizar o processo da preparação da PIM | Ti-Medi. (2021, December 14). <https://ti-medi.com/pt-pt/6-razoes-para-automatizar-a-preparacao-individualizada-da-medicacao-na-farmacia/>
- [9] Soft FX Skin Analysis Machine – Cosmeditech. (n.d.). Retrieved July 14, 2023, from <https://www.cosmeditech.com/soft-fx/>

- [10] Egis Pharmaceuticals PLC, Hungria (2023). Lipocomb 10 mg/10mg cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-05-2023 pelo INFARMED). Hungria: Egis Pharmaceuticals PLC.
- [11] Phan, B. A. P., Dayspring, T. D., & Toth, P. P. (2012). Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vascular health and risk management*, 415-427.
- [12] Sizar, O., Nassereddin, A., & Talati, R. (2018). Ezetimibe.
- [13] Luvai, A., Mbagaya, W., Hall, A. S., & Barth, J. H. (2012). Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 6, CMC-S4324
- [14] Cortese, F., Gesualdo, M., Cortese, A., Carbonara, S., Devito, F., Zito, A., ... & Ciccone, M. M. (2016). Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacological research*, 107, 1-18.
- [15] Associação Portuguesa de Nutrição . (2018). Dislipidemias: Caracterização e tratamento nutricional .
https://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/Ebook_Dislipidemias_CaracterizacaoETratamentoNutricional.pdf
- [16] National Institute on Aging. (2017). *Skin Care and Aging*. National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/skin-care-and-aging>
- [17] Zhang, S., & Duan, E. (2018). Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell transplantation*, 27(5), 729–738.
<https://doi.org/10.1177/0963689717725755>
- [18] Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. R., & Park, K. C. (2019). Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2126.
- [19] Lee, H., Hong, Y., & Kim, M. (2021). Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12489.
- [20] National Cancer Institute. (2019). Layers of the Skin . Cancer.gov. <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/layers.html>
- [21] Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in

- Human Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- [22] Lee, M., Kim, E., Ahn, H., Son, S., & Lee, H. (2023). Oral intake of collagen peptide NS improves hydration, elasticity, desquamation, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Food & Function*, 14(7), 3196–3207.
- [23] Verma, R. P., & Hansch, C. (2007). Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(6), 2223–2268. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.011>
- [24] Quan, T., & Fisher, G. J. (2015). Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 61(5), 427–434. <https://doi.org/10.1159/000371708>
- [25] Shaulian, E., & Karin, M. (2002). AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nature cell biology*, 4(5), E131–E136. <https://doi.org/10.1038/ncb0502-e131>
- [26] Choi, Y. J., Moon, K. M., Chung, K. W., Jeong, J. W., Park, D., Kim, D. H., Yu, B. P., & Chung, H. Y. (2016). The underlying mechanism of proinflammatory NF- κ B activation by the mTORC2/Akt/IKK α pathway during skin aging. *Oncotarget*, 7(33), 52685–52694. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10943>
- [27] Fisher, G. J., Shao, Y., He, T., Qin, Z., Perry, D., Voorhees, J. J., & Quan, T. (2016). Reduction of fibroblast size/mechanical force down-regulates TGF- β type II receptor: implications for human skin aging. *Aging cell*, 15(1), 67–76. <https://doi.org/10.1111/accel.12410>
- [28] Pu, S. Y., Huang, Y. L., Pu, C. M., Kang, Y. N., Hoang, K. D., Chen, K. H., & Chen, C. (2023). Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(9), 2080.
- [29] León-López, A., Morales-Peñaloza, A., Martínez-Juárez, V. M., Vargas-Torres, A., Zeugolis, D. I., & Aguirre-Álvarez, G. (2019). Hydrolyzed collagen—Sources and applications. *Molecules*, 24(22), 4031.
- [30] Aguirre-Cruz, G., León-López, A., Cruz-Gómez, V., Jiménez-Alvarado, R., & Aguirre-Álvarez, G. (2020). Collagen hydrolysates for skin protection: Oral administration and topical formulation. *Antioxidants*, 9(2), 181.
- [31] Cao, C., Xiao, Z., Tong, H., Liu, Y., Wu, Y., & Ge, C. (2022). Oral Intake of Chicken Bone Collagen Peptides Anti-Skin Aging in Mice by Regulating Collagen Degradation

- and Synthesis, Inhibiting Inflammation and Activating Lysosomes. *Nutrients*, 14(8), 1622. <https://doi.org/10.3390/nu14081622>
- [32] De Luca, C., Mikhal'chik, E. V., Suprun, M. V., Papacharalambous, M., Truhanov, A. I., & Korkina, L. G. (2016). Skin Antiageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 4389410.
- [33] Antunes, S., Marcelino, O., & Aguiar, T. (2003). DOSSIER CLIMATÉRIO E MENOPAUSA Fisiopatologia da menopausa. <https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/9957/9695>
- [34] National Institute on Aging. (2021). What Is Dementia? Symptoms, Types, and Diagnosis. National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/what-is-dementia>
- [35] Stute, P., Wienges, J., Koller, A. S., Giese, C., Wesemüller, W., Janka, H., & Baumgartner, S. (2021). Cognitive health after menopause: does menopausal hormone therapy affect it?. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(6), 101565.
- [36] Cheng, Y. J., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2021). From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8654.
- [37] Ali, N., Sohail, R., Jaffer, S. R., Siddique, S., Kaya, B., Atowoju, I., ... & Khawaja, U. A. (2023). The Role of Estrogen Therapy as a Protective Factor for Alzheimer's Disease and Dementia in Postmenopausal Women: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*, 15(8).
- [38] ACOG . (2021). Hormone Therapy for Menopause. [Www.acog.org](http://www.acog.org). <https://www.acog.org/womens-health/faqs/hormone-therapy-for-menopause>
- [39] Contributors, W. E. (2021). Menopause and Hormone Replacement Therapy. WebMD. <https://www.webmd.com/menopause/menopause-hormone-therapy>
- [40] NHS. (2023, July 21). About vaginal oestrogen. [Nhs.uk](https://www.nhs.uk/medicines/hormone-replacement-therapy-hrt/vaginal-oestrogen/about-vaginal-oestrogen/). <https://www.nhs.uk/medicines/hormone-replacement-therapy-hrt/vaginal-oestrogen/about-vaginal-oestrogen/>
- [41] Gupta, A. H. (2023, July 10). Do Hormone Treatments for Menopause Increase Dementia Risk? The New York Times. <https://www.nytimes.com/2023/07/10/well/live/hormone-therapy-menopause-dementia-alzheimers.html>

- [42] Mills, Z. B., Faull, R. L., & Kwakowsky, A. (2023). Is Hormone Replacement Therapy a Risk Factor or a Therapeutic Option for Alzheimer's Disease?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3205.
- [43] Wegmann, S., Biernat, J., & Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology*, 69, 131-138.
- [44] Saleh, R. N., Hornberger, M., Ritchie, C. W., & Minihane, A. M. (2023). Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort. *Alzheimer's research & therapy*, 15(1), 10.
- [45] Yaffe, K., Sawaya, G., Lieberburg, I., & Grady, D. (1998). Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279(9), 688–695. <https://doi.org/10.1001/jama.279.9.688>
- [46] LeBlanc, E. S., Janowsky, J., Chan, B. K., & Nelson, H. D. (2001). Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 285(11), 1489–1499. <https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1489>
- [47] Henderson, V. W., & Sherwin, B. B. (2007). Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause (New York, N.Y.)*, 14(3 Pt 2), 572–579. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31803df49c>
- [48] Shao, H., Breitner, J. C., Whitmer, R. A., Wang, J., Hayden, K., Wengreen, H., Corcoran, C., Tschanz, J., Norton, M., Munger, R., Welsh-Bohmer, K., Zandi, P. P., & Cache County Investigators (2012). Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology*, 79(18), 1846–1852. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f823>
- [49] Henderson, V. W., Benke, K. S., Green, R. C., Cupples, L. A., Farrer, L. A., & MIRAGE Study Group (2005). Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(1), 103–105. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.024927>
- [50] Whitmer, R. A., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Yaffe, K. (2011). Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Annals of neurology*, 69(1), 163–169. <https://doi.org/10.1002/ana.22239>
- [51] Pourhadi, N., Mørch, L. S., Holm, E. A., Torp-Pedersen, C., & Meaidi, A. (2023). Menopausal hormone therapy and dementia: causal link remains uncertain rather than unlikely. *BMJ*, 382.

[52] SPG. (2021). Consenso Nacional sobre MENOPAUSA. <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>

[53] Medical News Today . (2023, July 3). Dementia and menopause: Does hormone therapy increase risk? [Www.medicalnewstoday.com. https://www.medicalnewstoday.com/articles/hormone-therapy-menopause-linked-increased-risk-dementia#Does-HRT-cause-dementia?](https://www.medicalnewstoday.com/articles/hormone-therapy-menopause-linked-increased-risk-dementia#Does-HRT-cause-dementia?)

Anexos

Anexo 1. Apresentação do Tema 1 – Suplementos orais de colagénio: verdadeiros aliados anti-envelhecimento da pele?



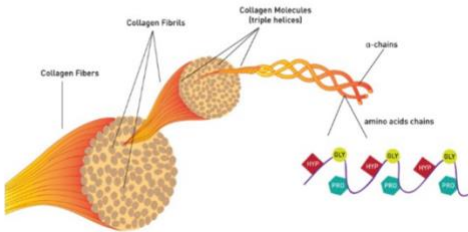
Suplementos orais de colagénio: verdadeiros aliados anti-envelhecimento da pele?



MARGARIDA GUEDES MATEUS
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

16 DE AGOSTO DE 2023

Colagénio



- Maioritariamente formado por glicina, prolina e hidroxiprolina.
- Baixa solubilidade em água devido ao elevado peso molecular, o que compromete a sua aplicação em produtos cosméticos.
- A degradação do colagénio por desnaturação seguida de um processo enzimático quebra as cadeias proteicas em péptidos de reduzido PM, produzindo-se colagénio hidrolisado, o que se traduz numa melhor biodisponibilidade e distribuição no organismo.

Envelhecimento da pele

**Redução dos níveis de
colagénio**

**Degeneração das fibras
elásticas**



- Perda de elasticidade
- Aparecimento de rugas
- Flacidez

Estratégias



Procedimentos estéticos

Invasivos
Dispendiosos



Produtos de aplicação tópica

Penetração na pele
reduzida
Baixa absorção



Suplementos orais de colagénio hidrolisado

Práticos
Boa relação custo-eficácia
Seguros

Suplementos orais de colagénio como estratégia anti-envelhecimento

Colagénio marinho e péptidos de colagénio exibem elevada biodisponibilidade, potência e perfil de segurança favorável.

O colagénio hidrolisado demonstrou, em diversos estudos, ser capaz de ajudar a melhorar os parâmetros da pele, nomeadamente no que diz respeito à hidratação e elasticidade.

Os suplementos orais de colagénio têm ganho protagonismo como estratégia para melhorar a saúde da pele e manter a aparência jovem.

São necessários mais estudos para perceber a dose e duração ótimas para obter os efeitos pretendidos.

Algumas opções existentes no mercado



Além de **colagénio hidrolisado enzimaticamente**, possui na sua constituição extratos antioxidantes, vitamina B2, selénio e zinco, contribuindo para a atenuação dos efeitos de envelhecimento da pele e manutenção de cabelo e unhas saudáveis.

Recomendação de utilização: 1 saqueta/dia durante 3 meses



Gomas à base de **colagénio hidrolisado** e vitamina C, contribuindo para o normal funcionamento da pele.

Recomendação de utilização: 3 gomas/dia (preferencialmente de manhã) durante 10 a 30 dias



Obrigada pela atenção!

Bibliografia consultada

[1] Lee, M., Kim, E., Ahn, H., Son, S., & Lee, H. (2023). Oral intake of collagen peptide NS improves hydration, elasticity, desquamation, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Food & Function*, 14(7), 3196-3207.

[2] Pu, S. Y., Huang, Y. L., Pu, C. M., Kang, Y. N., Hoang, K. D., Chen, K. H., & Chen, C. (2023). Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(9), 2080.

[3] León-López, A., Morales-Peñaloza, A., Martínez-Juárez, V. M., Vargas-Torres, A., Zeugolis, D. I., & Aguirre-Álvarez, G. (2019). Hydrolyzed collagen—Sources and applications. *Molecules*, 24(22), 4031.

[4] Aguirre-Cruz, G., León-López, A., Cruz-Gómez, V., Jiménez-Alvarado, R., & Aguirre-Álvarez, G. (2020). Collagen hydrolysates for skin protection: Oral administration and topical formulation. *Antioxidants*, 9(2), 181.

[5] Beauty, Colagénius. "Colagénio Hidrolisado Saquetas." COLAGÉNIUS, www.colagenius.pt/produtos/beauty/cuidado-total/colagenius-beauty/. Accessed 1 Aug. 2023.

[6] Laboratoire, Biocyte. "Collagen Express Gummies ." Biocyte, www.biocyte.com/en/skin/625-collagen-express-gummies-3760289221554.html. Accessed 1 Aug. 2023.

Anexo 2. Resultados obtidos no âmbito da avaliação da pele, recorrendo ao equipamento Soft Fx.

Fototipo

Questionário

2023 - 07 - 13

1. **SEXO:** Mulher
2. **IDADE:** 31-40
3. **QUAL A COR NATURAL DE SEUS CABELOS?** Castanho
4. **QUAL A COR DE SEUS OLHOS?** Castanho escuro
5. **QUAL A COR DE SUA PELE?** Moderadamente escura
6. **TEM SARDAS?** Sim, muitas
7. **SE SE EXPUSER AO SOL, SEM PROTEÇÃO ADEQUADA, APANHA UMA QUEIMADURA SOLAR?**
Alguma vez
8. **BRONZEIA-SE COM FACILIDADE?** Adquiro imediatamente a cor

Relatório Final

2023 - 07 - 13

FOTOTIPO III: pele castanha clara, cabelo castanho ou preto e olhos claros ou escuros. Este tipo de pele pode ficar queimada após exposição solar excessiva se não for devidamente protegida. O bronzeado é marcado e homogéneo.

Questionário

2023 - 07 - 13

1. **SEXO:** Mulher
2. **IDADE:** 31-40
3. **TEMPERATURA EXTERNA:** 15°C-30°C

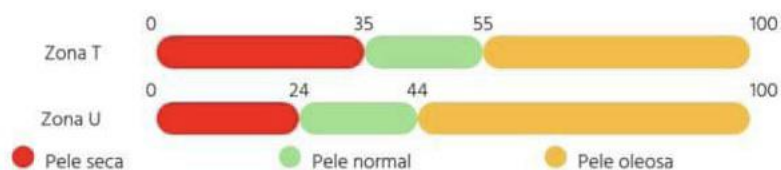
Hidratação

Rosto / Hidratação

2023 - 07 - 13

**Hidratação média:**Pele desidratada 60

A hidratação da pele está reduzida. Com o passar dos anos a capacidade da pele de reter a água diminui, dando ao rosto um aspeto cansado e fatigado. Para restabelecer o equilíbrio hídrico da pele, manter o seu aspecto jovem e saudável, e prevenir o aparecimento dos sinais típicos de envelhecimento cutâneo, use diariamente produtos hidratantes, redensificantes e antienvelhecimento que proporcionam uma nutrição profunda. É recomendado o combinado de um spray hidratante com antioxidante para melhorar os resultados.

**Zona T média:**Pele oleosa 68

A pele apresenta um alto teor de sebo que lhe confere um aspeto oleoso e irregular. Esta condição provoca frequentemente a dilatação dos poros, resultando no aparecimento de comedões e espinhas. A pele oleosa precisa ser tratada com produtos específicos que regulem a produção de sebo e evitem o aparecimento de imperfeições. É também fundamental uma limpeza diária e tratamentos esfoliantes periódicos.

Zona U média:Pele oleosa 54

A pele apresenta um alto teor de sebo que lhe confere um aspeto oleoso e irregular. Esta condição provoca frequentemente a dilatação dos poros, resultando no aparecimento de comedões e espinhas. A pele oleosa precisa ser tratada com produtos específicos que regulem a produção de sebo e evitem o aparecimento de imperfeições. É também fundamental uma limpeza diária e tratamentos esfoliantes periódicos.

Tipo de pele:Pele oleosa 61

A pele tem um alto teor de sebo que lhe confere um aspeto brilhante, oleoso e irregular. Esta condição provoca frequentemente a dilatação dos poros, resultando no aparecimento de comedões e espinhas. A pele oleosa precisa ser tratada com produtos específicos que regulem a produção de sebo e evitem o aparecimento de imperfeições. É fundamental a realização de limpezas profundas periódicas, bem como o uso de esfoliantes suaves periodicamente.

Elasticidade

Rosto / Elasticidade

2023 - 07 - 13



Elasticidade média:

Normal 73

A elasticidade cutânea é boa. Os processos de envelhecimento que ocorrem fisiologicamente após os trinta anos de idade prosseguem lentamente e a pele ainda tem boa elasticidade. Para manter este estado é necessário estimular a vitalidade celular fornecendo as corretas substâncias nutritivas às camadas mais profundas da pele. Aplique produtos cosméticos nutritivos que protejam a pele de fatores externos.

pH

Rosto / pH

2023 - 07 - 13



pH médio:

Normal 4.3

O pH medido é normal e contribui para uma função de barreira adequada que protege a pele de agressões externas, especialmente bacterianas. Lavagens frequentes, poluição, cosméticos e agentes químicos de base alcalina podem alterar o equilíbrio natural do pH da pele. Para evitar uma alteração dos níveis de pH, recomenda-se que opte por produtos que, ao longo do tempo, equilibrem o pH para valores normais.

Queratina

Rosto / Queratina

2023 - 07 - 13



Queratina média:

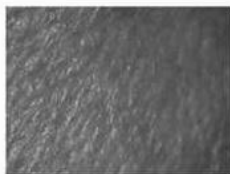
Alta 8%

Um nível alto de queratina indica a presença de placas de queratina q conferem à pele um aspecto áspero. Evite comportamentos que favorecem a desidratação da pele como, por exemplo, o uso de produtos de limpeza agressivos. Use produtos com ação hidratante. Se a pele não é sensível e não se irrita facilmente, a esfoliação periódica é útil para remover as células mortas, deixando-a mais lisa e oxigenada. Recomenda-se o uso de um sérum hidratante intensivo.

Textura

Rosto / Textura

2023 - 07 - 13



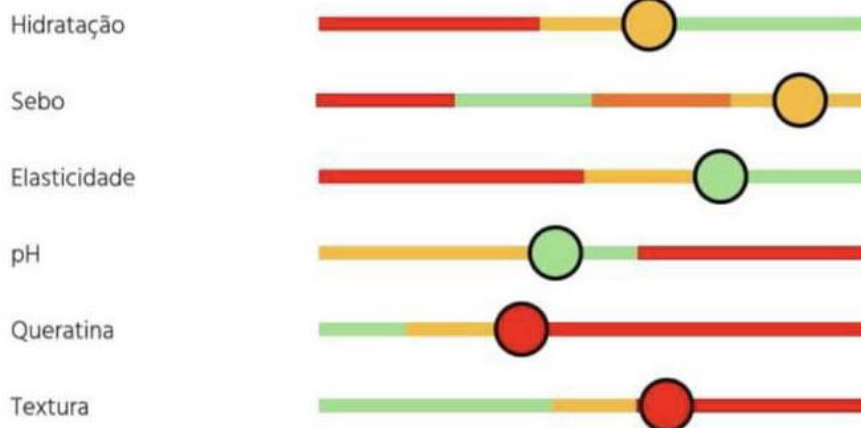
Textura média:

Irregular

A área examinada apresenta uma textura de pele muito irregular. Isto geralmente ocorre devido à presença de poros dilatados, espessamento da pele, rugas de profundidade e acúmulo localizado de impurezas. É aconselhável intensificar os tratamentos de limpeza e esfoliação para dar à pele uma aparência mais uniforme e luminosa. Opte por cosméticos redensificantes e antioxidantes para suavizar as rugas marcadas e tornar a sua pele lisa e macia. Aconselha-se o uso de um sérum e um creme hidratante.

Relatório Final

2023 - 07 - 13



Esta é uma condição especial da pele pois está oleosa e desidratada. Recomenda-se um tratamento específico que normalize o sebo e melhore a hidratação. Utilize produtos com ação dermopurificante para limpeza e produtos propriedades adstringentes para tonificar a pele. Para o dia, prefira produtos hidratantes com uma textura leve para restaurar o nível adequado de hidratação e evitar a perda da sua elasticidade natural. Utilize periodicamente um esfoliante delicado para restituir à pele suavidade e uniformidade.

Rugas

Questionário

2023 - 07 - 13

1. **SEXO:** Mulher
2. **IDADE:** 31-40

Rugas

Rosto / Rugas

2023 - 07 - 13



Rugas:

Marcadas - (l) 33.6 mm, (w) 0.4 mm, (d) 11.85

A perda de tônus e de elasticidade da pele são sinais de envelhecimento geral. O uso de formulações cosméticas com ação nutritiva e antioxidante é fundamental para prevenir o envelhecimento cutâneo. Para atenuar rugas marcadas e sinais de fadiga, use cosméticos intensivos e que preencham as rugas contrariando a perda de elasticidade e de tônus. É aconselhável o uso de sérum com ação rejuvenescedora rico em antioxidantes. Proteger a pele dos raios solares e adotar estilos de vida saudáveis, com uma alimentação rica em antioxidantes, torna-se fundamental.

Rugas:

Marcadas - (l) 14.8 mm, (w) 0.4 mm, (d) 8.64

A perda de tônus e de elasticidade da pele são sinais de envelhecimento geral. O uso de formulações cosméticas com ação nutritiva e antioxidante é fundamental para prevenir o envelhecimento cutâneo. Para atenuar rugas marcadas e sinais de fadiga, use cosméticos intensivos e que preencham as rugas contrariando a perda de elasticidade e de tônus. É aconselhável o uso de sérum com ação rejuvenescedora rico em antioxidantes. Proteger a pele dos raios solares e adotar estilos de vida saudáveis, com uma alimentação rica em antioxidantes, torna-se fundamental.

Rugas:

Moderadas - (l) 21.2 mm, (w) 0.4 mm, (d) 8.24

A presença de rugas moderadas é um indicador do processo normal de envelhecimento da pele. Para reduzir as rugas e devolver o brilho à pele, use produtos específicos de antienvelhecimento e com ingredientes de ação nutritiva e antioxidante. É também importante manter a sua pele sempre bem hidratada e protegê-la dos raios solares. Finalmente, é importante evitar adotar um estilo de vida saudável e manter uma dieta equilibrada, com a inclusão de alimentos ricos em antioxidantes (frutas e vegetais).

Relatório final

2023 - 07 - 13

Rugas:

(A) Marcadas - (l) 33.6 mm, (w) 0.4 mm, (d) 11.85,

(B) Marcadas - (l) 14.8 mm, (w) 0.4 mm, (d) 8.64,

(C) Moderadas - (l) 21.2 mm, (w) 0.4 mm, (d) 8.24

Média das rugas:

Marcadas - (l) 23.2 mm, (w) 0.4 mm, (d) 9.58

A perda de tônus e de elasticidade da pele são sinais de envelhecimento geral. O uso de formulações cosméticas com ação nutritiva e antioxidante é fundamental para prevenir o envelhecimento cutâneo. Para atenuar rugas marcadas e sinais de fadiga, use cosméticos intensivos e que preencham as rugas contrariando a perda de elasticidade e de tônus. É aconselhável o uso de sérum com ação rejuvenescedora rico em antioxidantes. Proteger a pele dos raios solares e adotar estilos de vida saudáveis, com uma alimentação rica em antioxidantes, torna-se fundamental.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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