



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Catarina Viveiros Borges

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Catarina Viveiros Borges



Farmácia São João - Porto

30 de janeiro a 29 de julho de 2024

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

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Orlando Tavares Mendes das Neves

Setembro de 2024

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de setembro de 2024

Ana Catarina Viveiros Borges

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto finaliza com o último capítulo desta jornada, o estágio curricular, fundamental como base para a escrita do relatório presente. Ao longo de um semestre tive o privilégio de efetuar o estágio numa das áreas ocupacionais das Ciências Farmacêuticas, a farmácia comunitária. Neste contexto, tive a capacidade de colocar em prática os conhecimentos técnico-científicos que fui adquirindo ao longo dos cinco anos do curso na Farmácia São João.

De forma a resumir o meu percurso ao longo deste período de estágio, encontram-se neste relatório detalhadas as componentes exercidas, partindo-se de uma breve contextualização complementada por um cronograma das atividades desenvolvidas e, ainda, a descrição das atividades práticas e científicas executadas.

No domínio do estágio em farmácia comunitária, desenvolveram-se na totalidade cinco atividades, tais como a formação intitulada “A Influência do Sono na Infância” promovida aos alunos de quarto ano de uma escola de primeiro ciclo, situada na ilha da Madeira. Posteriormente, e em resposta ao acompanhamento das novidades terapêuticas e à constatação de vários fármacos esgotados para o controlo da glicemia investiguei o benefício/ risco do Mysimba® relativamente ao Victoza® no tratamento da obesidade. Além disso, procedi à preparação e ao subsequente estudo de um manipulado não estéril, neste caso, o ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila. Numa última fase desempenhei um rastreio gratuito ao olho seco, o qual complementei através de um questionário/ consulta farmacêutica e avaliei o grande impacto da polimedicação na xeroftalmia. Por fim, realizei uma revisão farmacoterapêutica com o objetivo de garantir o uso correto dos fármacos.

Em seguida e tendo em conta a significativa relevância da profissão farmacêutica, desenvolvi dois importantes temas que emergiram no decorrer do estágio, ao abrigo do suporte científico apreendido ao longo do curso.

No domínio da doença de Alzheimer, no qual abordei a fisiopatologia da doença, bem como as abordagens terapêuticas disponíveis, foi-me possível desenvolver o potencial de um fármaco na melhoria da função cerebral e cognitiva, perante o título “Semaglutido: o novo caminho para a cura do Alzheimer?”. No que respeita ao segundo tema, intitulado “O papel promissor do sirolímus no atraso do envelhecimento ovariano”, este teve por base o meu fascínio pela área reprodutiva, tendo sido estudado como uma nova potencial abordagem terapêutica neste contexto.

Assim, e com o propósito de evidenciar as competências desenvolvidas ao longo do estágio curricular, este relatório reúne várias intervenções científicas numa das mais importantes áreas, a farmácia comunitária.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e a todos os seus colaboradores nesta aventura que foi o MICF, que participaram em grande parte do meu processo de crescimento individual, na minha formação académica e no meu gosto pelo mundo da área farmacêutica.

À Prof.^ª Dr.^ª Lúcia Saraiva, por todo o apoio e acompanhamento prestados e pela forma como moldou e simplificou esta etapa tão desafiante e gratificante.

Ao Dr. Orlando Neves, monitor da farmácia comunitária, pela amabilidade, partilha dos seus conhecimentos e experiência profissional, bem como por todo o humor que me fez sorrir cada dia de estágio. Ao Dr. José Eduardo Silva pela paciência, dedicação e incentivo prestados, sem esquecer da sua ilustre contribuição a nível de conhecimentos nesta etapa final do curso. Agradecimento à restante equipa e, em especial, à Dr.^ª Margarida, Dr.^ª Daniela, Dr.^ª Karoline, Dr.^ª Giovana, Dr.^ª Joana, Dr.^ª Helena e Dr. Luhan; às Técnicas Farmacêuticas Maria, Ana Maria, Jennifer e Manuela; à Técnica Auxiliar de Farmácia Adriana e à D. Eva pelo carinho com que me acolheram e da forma como marcaram uma miúda ainda muito apreensiva que apenas estava a iniciar o seu percurso profissional e a lutar por um sonho.

À minha grandiosa família e amigos, pela força incondicional que me presentearam para produzir incessantemente mais e melhor ao longo de toda esta caminhada académica, perante um Pai vencedor, uma Mãe guerreira, um irmão Diogo inteligente, um irmão Afonso aventureiro, uma cunhada Micaela batalhadora e uma cunhada Jade bondosa.

Ao Pedro, ele que de forma incondicional acompanhou todos os dias deste percurso, ele que fez das minhas incertezas uma ponte para os meus sonhos.

O meu mais genuíno agradecimento a estes e a todos aqueles que de facto me acrescentaram de alguma forma a nível pessoal, que transmitiram parte de si e levaram parte de mim!

*Neste capítulo encerrado,
Firmo a jornada com orgulho e clareza,
Um tributo aos anos dedicados,
A cada desafio e a cada certeza.*

*Que nenhum aplauso nos remeta ao céu,
Nem crítica nos cometa recuar ao chão,
Descobramos harmonia em cada passo,
E prossigamos firmes com o coração.*

*Com insólitas fronteiras a explorar,
Marchemos com confiança e gratidão,
Cada instante conquistou o seu valor,
E o horizonte nos anseia com promissora emoção.*

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice Geral	vii
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos	x
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: A Influência do Sono na Infância	4
Atividade 2: Benefício/ risco do Mysimba® relativamente ao Victoza® no tratamento da obesidade	6
Atividade 3: Preparação de um manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila	8
Atividade 4: Impacto da polimedicação na xeroftalmia	10
Atividade 5: Revisão farmacoterapêutica	12
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	14
TEMA 1: Semaglutido: o novo caminho para a cura do Alzheimer?	14
Pertinência do desenvolvimento do tema no âmbito da farmácia comunitária	14
Fisiopatologia do Alzheimer	14
Intervenções terapêuticas no Alzheimer	16
Abordagens não farmacológicas no Alzheimer	16
Abordagens farmacológicas no Alzheimer	17
Caracterização molecular e mecanismo de ação do semaglutido	19
Efetividade, segurança e tolerabilidade do semaglutido	20
Potencialidade do semaglutido no tratamento de doenças neurodegenerativas	21
Funcionalidade do semaglutido nos mecanismos patológicos do Alzheimer	22
Espectativas futuras e contribuição do farmacêutico	23

TEMA 2: O papel promissor do sirolímus no atraso do envelhecimento ovariano	24
Pertinência do desenvolvimento do tema no âmbito da farmácia comunitária	24
Mecanismos etiológicos do envelhecimento ovariano	24
Envelhecimento ovariano como causa da Insuficiência Ovariana Prematura	26
Potenciais abordagens terapêuticas e alvos farmacológicos no envelhecimento ovariano	27
Caracterização molecular e mecanismo de ação do sirolímus	29
Efetividade, segurança e tolerabilidade do sirolímus	30
Influência do sirolímus no prolongamento da saúde mediante o atraso do envelhecimento de órgãos	31
Impacto do sirolímus no atraso dos processos do envelhecimento ovariano em mulheres com diferentes condições de saúde	32
Esperativas futuras e contribuição do farmacêutico	33
Conclusão global	34
Bibliografia	35
Anexos	44

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer.	15
Figura 2. Estrutura química do semaglutido a partir do MolView.	20
Figura 3. Estrutura química do sirolímus a partir do MolView.	29

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades executadas no decurso do estágio na Farmácia São João.	2
Tabela 2. Caracterização de fármacos comercializados em Portugal na perda de peso.	7
Tabela 3. Alternativas farmacológicas utilizadas no tratamento do Alzheimer.	18

Índice de Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio curricular na Farmácia São João.	44
Anexo 2. Formação “A Influência do Sono na Infância” apresentado na Escola EB1/PE e Creche Eng. Luís Santos Costa.	45
Anexo 3. Ficha de preparação do manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila.	48
Anexo 4. Consulta farmacêutica no âmbito da medição do grau de hidratação ocular.	50
Anexo 5. Modelo de entrevista farmacêutica da revisão de um regime farmacoterapêutico.	52
Anexo 6. Tabela relativa à revisão de um regime farmacoterapêutico.	53

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

A β : Peptídeo *Beta*-amilóide

ACh: Acetilcolina

AINES: Anti-inflamatórios Não Esteróides

AMPK: Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato

α -MSH: Hormona Estimuladora de Melanócitos *Alfa*

APOE: Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora Amilóide

BHA: Beta-hidroxiácido

cAMP: Monofosfato Cíclico de Adenosina

CYP3A4: Citocromo P450 3A4

DM: Dispositivos Médicos

DMT2: Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DPP4: Dipeptidil Peptidase 4

FDA: *Food and Drug Administration*

FEFO: *First Expired, First Out*

FKBP12: Proteína de Ligação FK 12

FSH: Hormona Estimuladora de Folículos

GABA: Ácido Gama-aminobutírico

GLP-1: *Glucagon-like Peptide-1*

GLP1Ras: Agonistas dos Recetores GLP-1

GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofina

GPCR: Recetor Acoplado à Proteína G

HMG-CoA: 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A

IDF: *International Federation of Diabetes*

IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IMC: Índice de Massa Corporal

ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

LH: Hormona Luteinizante

MC4R: Recetores Melanocortina-4

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM: Medicamento Sujeito a Receita Médica

mTOR: Alvo Mecânico da Rapamicina

PEGs: Polietilenoglicóis

PIM: Preparação de Medicação Individualizada

PKA: Proteína Quinase A

POMC: Pro-opiomelanocortina

PRM: Problemas Relacionados à Medicação

PSEN1: Presenilina 1

PSEN2: Presenilina 2

RNI: Razão Normalizada Internacional

Sono NREM: Sono com Movimento Não Rápido dos Olhos

Sono REM: Sono com Movimento Rápido dos Olhos

SNC: Sistema Nervoso Central

TRAg: Teste Rápido de Antígeno

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

No período de 30 de janeiro a 29 de julho de 2024 dispus do privilégio de exercer o estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Farmácia São João, localizada na Estrada da Circunvalação nº 7698, 4200-162, freguesia de Paranhos, concelho do Porto, sob a monitorização do atencioso Dr. Orlando Neves.

A Farmácia São João fundada em 2017, encontra-se situada num local de fácil acesso a toda a comunidade, nas proximidades de estabelecimentos de ensino e do Centro Hospitalar São João, sendo que muitos dos seus utentes e funcionários são também utentes desta farmácia e, portanto, a sua área de influência está muito além da freguesia de Paranhos. Dada a demografia da zona, o seu público habitual é então composto na sua maioria por idosos, reformados, pensionistas, estudantes, turistas e imigrantes, sendo que, na generalidade, aquando do serviço de atendimento, verifica-se a presença de uma classe social média. Esta farmácia comunitária é um serviço permanente da região e encontra-se aberta ao público 24h todos os dias do ano. Esta dispõe de instalações com competências adequadas à prestação de serviços aos utentes, integrando uma ampla área com cinco balcões de atendimento, um eficiente robô, um armazém, uma área de receção e de encomendas dos produtos e um gabinete de atendimento personalizado. A equipa proativa, dinâmica e altamente profissional que prioriza o bem-estar dos seus utentes é constituída pelo proprietário, diretor técnico Dr. Orlando Neves, oito farmacêuticos, cinco técnicos de farmácia, um técnico auxiliar de farmácia e um auditor interno. Os seus serviços integram a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Dispositivos Médicos (DM), outros produtos de saúde, serviços de determinação de parâmetros antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal (IMC)), fisiológicos (pressão arterial) e bioquímicos (glicemia e colesterol total), administração de vacinas e medicamentos injetáveis, realização de testes rápidos de antigénios (TRAg) e um serviço de aconselhamento personalizado em dermocosmética. Gerido pela VALORMED®, é também um local de recolha de medicamentos e embalagens fora de validade ou que já não têm qualquer uso. Além destes, a preparação e dispensa de Medicamentos Manipulados é garantida pelo laboratório do Grupo Bandeira Pinto e Camarinha presente nas instalações da farmácia Portela. De forma a assegurar a operabilidade diária, controlo de stocks, gestão e receção de encomendas, gestão de reservas e a dispensa dos produtos e respetiva faturação e, ainda, a verificação em tempo real do stock e prazo de entrega previsto de produtos nos vários armazenistas com que a farmácia mantém relação comercial, recorre-se ao software 4DigitalCare®.

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 1. Cronograma das atividades executadas no decurso do estágio na Farmácia São João.

ATIVIDADES	PERÍODO TEMPORAL						
	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL
Execução, receção e verificação de encomendas	X	X	X	X	X	X	X
Reposição do stock, armazenamento e etiquetagem dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos	X	X	X	X	X	X	X
Validação e monitorização dos prazos de validade dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos	X	X	X	X	X	X	X
Gestão de reservas e encomendas diretas		X	X	X	X	X	X
Aplicação do sistema VALORMED®		X	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos		X	X	X	X	X	X
Acompanhamento e análise do atendimento ao público		X					
Atendimento ao público com supervisão		X	X				
Atendimento ao público autónomo				X	X	X	X
Aconselhamento farmacêutico (Dispensa de MNSRM, promoção do cumprimento terapêutico, formas de administração e posologias)		X	X	X	X	X	X
Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde (Produtos Dietéticos, Suplementos Alimentares, Medicamentos e Outros Produtos Veterinários e Dispositivos Médicos)		X	X	X	X	X	X
Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde (Dermofarmácia, Higiene e Cosmética)		X	X	X	X	X	X
Preparação de Produtos Manipulados							X
Dispensa de Produtos Manipulados			X	X	X	X	X
Devoluções e regularização do receituário			X	X	X	X	X
Gestão de vendas de estupefacientes e psicotrópicos				X	X	X	X
Validação do receituário e faturação mensal				X	X	X	X
Atividade 1: A Influência do Sono na Infância			X				
Atividade 2: Benefício/ risco do “Mysimba” relativamente ao “Victoza” no tratamento da obesidade				X			
Atividade 3: Preparação de um manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila							X
Atividade 4: Impacto da polimedicação na xeroftalmia						X	
Atividade 5: Revisão farmacoterapêutica							X
Tema 1: Semaglutido: o novo caminho para a cura de Alzheimer?					X	X	X
Tema 2: O papel promissor do sirolímus no atraso do envelhecimento ovariano							X

Na tabela 1 estão descritas as atividades desenvolvidas ao longo deste estágio, aliando-se às mesmas a participação em formações teóricas e teórico-práticas na dimensão dos suplementos

alimentares, cosmética e dermofarmácia, dispositivos médicos e outros MNSRM, mencionadas no **Anexo 1.**

No decurso deste estágio, tive a oportunidade de participar ativamente em todas as etapas do sistema do medicamento, em concordância com as Boas Práticas de Farmácia Comunitária.¹ Numa fase inicial, acompanhei o bom funcionamento da equipa da farmácia e observei o processo de distribuição de medicamentos, adquirindo, com isto, independência em atividades de *backoffice*, tais como a elaboração, receção e verificação de encomendas. Neste sentido, após compreender a dinâmica da farmácia foi-me encarregue, de forma contínua, o aprovisionamento e gestão do *stock*, através do sistema FEFO (*First Expired, First Out*), proporcionando-me um acesso mais próximo com a vasta gama de medicamentos e produtos de saúde disponíveis e possibilitando-me familiarizar-me com as substâncias ativas, indicações terapêuticas e diversas marcas comerciais. No processo de receção de produtos constatei como sendo fundamental verificar o estado da embalagem e a validade da mesma e, posteriormente, organizá-los tanto em prateleiras e gavetas na área de atendimento, no armazém, no frigorífico aqueles que necessitam de uma temperatura de refrigeração, e no robot os estupefacientes e psicotrópicos. Para além do referido, participei, gradualmente, no atendimento ao público presencial, no qual transitei de uma observação cuidadosa sob supervisão, de forma a fornecer suporte ou até intervir, para a prática efetiva e independente, integrando abordagens voltadas para a promoção da saúde. Durante a execução do estágio priorizei aplicar o conhecimento e habilidades adquiridas ao longo destes anos universitários, de maneira a praticar o meu cargo como farmacêutica de forma profissional, exemplar e competente, valorizando, constantemente, o uso adequado e responsável dos medicamentos, como o bem-estar e a segurança dos utentes. Em todos os contactos que vivenciei com os utentes procurei esclarecer de forma explícita e objetiva os efeitos adversos e as implicações do uso inadequado dos medicamentos, preservando a dimensão humana. Adicionalmente, efetuei devoluções de produtos, participando no trajeto inverso do medicamento e regularizações de receitas, além de me certificar da rotatividade dos produtos farmacêuticos. Não obstante intervi no atendimento e clarificação de incertezas por via telefónica, para além dos serviço primários, como a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos (DMs), produtos cosméticos e de higiene, medicamentos e produtos veterinários, artigos de puericultura, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial.

De forma concisa, incentivei e fomentei a literacia na comunidade, aprimorei o meu conhecimento técnico e científico e cultivei um espírito crítico indispensável enquanto profissional farmacêutica.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: A Influência do Sono na Infância

Contextualização: O papel do farmacêutico comunitário, enquanto primeira linha de cuidados de saúde primários, passa por disseminar a informação correta também aos mais novos no que concerne a questões de saúde e uso adequado de medicamentos, de forma a construir uma sociedade consciente e combater equívocos existentes, promovendo a adoção de um estilo de vida saudável, sendo as crianças um público indireto da farmácia comunitária, contudo não menos relevante. Por conseguinte, na qualidade de profissional de saúde, tomei a livre iniciativa de elaborar uma sessão de informação subordinada ao tema “A Influência Do Sono Na Infância” que, no dia 5 de março, foi exposta aos alunos do 4º ano da Escola EB1/PE e Creche Eng. Luís Santos Costa.

Desenvolvimento/ Intervenção: Com este fim, procedi à apresentação do tema através de um *PowerPoint* especificado no **Anexo 2**, que numa primeira fase, englobou a exposição de uma breve definição do farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, analisando-se de forma superficial as suas áreas profissionais (comunitária, hospitalar, investigação, ensaios/ estudos clínicos). ² Numa segunda fase, abordou-se a temática da influência do sono nas crianças, com a apresentação de conceitos-chaves, tendo-se definido o sono como um estado cíclico e complexo, com padrões de atividade neural e mudanças hormonais, fundamentais para reparar e manter o equilíbrio entre a mente e o corpo. ³ Com isto, constatou-se que este estado é regulado através de uma interação entre o sistema nervoso central e vários neurotransmissores, como a melatonina, a principal hormona que regula o ciclo circadiano, produzida pela glândula pineal e influenciada pela luz ambiental, sendo o pico da sua secreção verificado a meio da noite. ⁴ Apreendeu-se, da mesma forma, a quantidade necessária de horas de sono, perante as diferentes idades das crianças, sendo que entre os seis e os doze anos de idade, neste caso, nove a doze horas de sono seriam o mais indicado. ⁵ Além disso, divulgou-se os dois estados básicos que constituem os ciclos sono-vigília, partindo-se de um sono com movimento não rápido dos olhos (sono NREM), que está dividido em três estágios: mais leve (N1), passando pela transição do estado de vigília para o do sono (N2), até se gerar o mais profundo (N3), sendo este último essencial no que respeita ao descanso e recuperação. Alternando com o sono NREM, ocorre o sono com movimento rápido dos olhos (sono REM), caracterizado por paralisia muscular e alta atividade cerebral, onde se formam os sonhos. Esclareceu-se que os ciclos possuem uma duração

de, aproximadamente, 90 minutos nos adultos, enquanto que nas crianças são mais curtos e menos regulares, ocorrendo cerca de quatro a seis ciclos por noite. ^{6,7} Seguiu-se enfatizando-se a importância de dormir bem, pelos diversos benefícios causados, como a recuperação de energia, redução das flutuações de humor e bem-estar emocional, desenvolvimento neurológico e do sistema imunológico, desempenho cognitivo até à produção da hormona do crescimento. Paralelamente, realizou-se um desafio com o objetivo de determinar quais os hábitos mais corretos para um sono adequado e retratou-se as possíveis consequências da privação do mesmo, de entre as quais os problemas emocionais, cardíacos e metabólicos e o menor desenvolvimento físico e cognitivo. ⁸

Findando a atividade, executou-se um jogo interativo referente a cinco verdades e mitos de acordo com o exposto: “A maioria das pessoas sonha”. Verdade. O sonho trata-se de uma experiência universal e subjetiva, que está relacionada com o processamento de informações, consolidação da memória e regulação emocional. A capacidade de recordar os sonhos varia e depende do momento do despertar e da qualidade do sono./ “Todas as pessoas têm sonhos coloridos.” Mito. Cerca de 12% a 25% da população experencia sonhos a preto e branco, dada à experiência visual e cultural individual que pratica. ⁹/ “O nosso cérebro desliga durante o sono”. Mito. No decorrer dos vários estágios do sono o padrão da atividade cerebral reflete uma redução da atividade neuronal e um aumento da sua coordenação, verificando-se, assim, uma consolidação da memória, libertação de toxinas, renovação celular, regulação do humor e sistema imunitário. ¹⁰/ “Alimentos açucarados antes de dormir dificultam o sono”. Verdade. Após ingestão de alimentos açucarados irá ocorrer um pico de glicose, macromolécula essencial para o fornecimento de energia celular, através de um processo mediado pela insulina, podendo desencadear-se a libertação de adrenalina, um desconforto gastrointestinal e, assim, uma perturbação no ritmo natural do sono. ¹¹/ “Existem rotinas que ajudam as crianças a dormirem melhor.” Verdade. Tomar um banho quente, ler um livro, realizar exercícios de controlo de respiração ou até ouvir sons da natureza são técnicas que auxiliam no relaxamento. ¹²

Conclusão: No decorrer de toda a atividade, os alunos do 4º ano, que já possuíam algum conhecimento relativo à higiene do sono, demonstraram envolvimento e espírito crítico e, além disso, responderam, prontamente, a várias questões, através de cartões verdes e vermelhos, que significavam, respetivamente “sim” e “não”. Neste sentido, pude aferir que estes ciclos de formações deveriam ser instituídos de forma mais consistente nas instituições de ensino, priorizando e capacitando as crianças enquanto futuro nas decisões respeitantes à área da saúde.

Atividade 2: Benefício/ risco do Mysimba® relativamente ao Victoza® no tratamento da obesidade

Contextualização: É da responsabilidade do farmacêutico acompanhar as novidades terapêuticas que surgem no mercado. Após efetuar vários atendimentos ao balcão da farmácia e verificar uma procura intensiva do medicamento esgotado Victoza® e, por esse motivo, ter-me sido solicitado por uma utente a dispensa do Mysimba® como alternativa para o tratamento da obesidade, decidi realizar uma pesquisa em termos de benefícios e riscos entre as opções terapêuticas mencionadas.

Desenvolvimento/ Intervenção: A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DMT2) define-se como uma doença metabólica crónica caracterizada pela presença de um estado hiperglicémico persistente, originado pela resistência à ação periférica da insulina e está diretamente relacionada com o envelhecimento e crescimento da taxa de obesidade na população e, daí, a procura intensiva de medicamentos que combatam a DMT2, como o Victoza®. ^{13,14} A *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) identifica-se como uma incretina produzida principalmente pelas células L enteroendócrinas do intestino, mais especificamente no íleo distal e no cólon, e por neurónios pré-pró-glucagon no cérebro, que durante a ingestão de alimentos estimula as células β do pâncreas, aumentando a secreção de insulina e suprimindo a produção de glucagon através das células α . ^{15,16} Com isto, devido à rápida degradação da incretina pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e *clearance* renal, foram elaborados agonistas dos recetores GLP-1 (GLP1Ras), como o liraglutido que apresenta a adição de uma cadeia de ácidos gordos, que lhe confere uma absorção mais lenta, maior ligação à albumina e ação mais prolongada. ^{16,17} O Victoza® é indicado como um adjuvante à prática de uma alimentação saudável e ao exercício físico para melhorar o controlo da glicemia em adultos ou crianças com idades superiores a 10 anos com DMT2 ¹⁸ e atua, principalmente, como agonista do recetor GLP-1, um recetor acoplado à proteína G (GPCR).¹⁹ O Liraglutido ao ligar-se aos recetores GLP-1, estimula a enzima adenilato ciclase, aumentando os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que ativa a proteína quinase A (PKA), resultando na exocitose de vesículas de insulina. O aumento de insulina e do cAMP nas células α pancreáticas suprime a secreção de glucagon, o que diminui a produção hepática de glicose. Atua também nos neurónios do núcleo arqueado do hipotálamo, promovendo a libertação de substâncias anorexigénicas como a pro-opiomelanocortina (POMC), um dos neuropeptídeos cujos derivados incluem a hormona estimuladora de melanócitos alfa (α -MSH), que se liga a recetores de melanocortina, diminuindo o apetite e, ainda, modula a mobilidade gastrointestinal, levando a um retardamento do esvaziamento gástrico. ²⁰ Já no caso do Mysimba®, este é um medicamento prescrito para o tratamento da obesidade, comercialmente conhecido pela combinação de duas substâncias ativas,

o cloridrato de naltrexona e o cloridrato de bupropiom, que possuem um efeito sinérgico na perda de peso, atuando em duas áreas cruciais cerebrais, no sistema de recompensa mesolímbico (controlo do prazer) e no hipotálamo (regulação do apetite), sendo destinado a pacientes adultos com um IMC igual ou superior a 30 kg/m² ou acima de 27 kg/m² com comorbidades associadas, como hipertensão arterial, dislipidemia ou DMT2. ²¹ A naltrexona é um antagonista dos recetores opioides, particularmente dos receptores *mu*, *kappa* e *delta*, utilizada, principalmente, no tratamento da dependência de álcool e opioides. Ao bloquear os recetores opioides no núcleo arqueado do hipotálamo e no sistema de recompensa mesolímbico, aumenta a produção e libertação de POMC e produz-se o α -MSH que se liga aos recetores melanocortina-4 (MC4R), o que irá interferir na sinalização de recompensa associada à ingestão de alimentos palatáveis, ocorrendo a sensação de saciedade. ^{22,23} O bupropiom é um inibidor seletivo da recaptação de dopamina e noradrenalina no núcleo accumbens e no córtex pré-frontal, regiões críticas no controlo do humor e comportamento alimentar, usado no tratamento do transtorno depressivo major, transtorno afetivo sazonal e como auxiliar na cessação tabágica. O aumento dos níveis de dopamina estão associados à redução do apetite e os níveis de noradrenalina ao efeito anoréxico ampliado, contribuindo-se para o gasto energético. ^{24,25,26}

Tabela 2. Caracterização de fármacos comercializados em Portugal na perda de peso. ^{18,21}

Fármacos	Mysimba®	Victoza®
Aprovação pela EMA	2015	2009
Modo de Administração	Via Oral	Via subcutânea
Interações Medicamentosas	Benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, analgésicos opioides.	Sulfonilureias, insulina.
Contraindicações	Histórico de convulsões, distúrbios alimentares, dependência de álcool ou drogas. Não é recomendado durante a gravidez e amamentação.	Histórico de hipoglicemia, doenças do trato gastrointestinal, cancro medular da tiroide. Não é recomendado durante a gravidez e amamentação.
Efeitos Secundários	Náuseas, vômitos, obstipação, insónias, tonturas, boca seca, cefaleias, aumento da pressão arterial.	Náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, pancreatite, problemas na tiroide, urticária, diminuição da pressão arterial.
Custo Monetário	121,58€	96,71€ (comparticipação de 90%)

Conclusão: Consoante vários estudos clínicos estas substâncias demonstraram não só controlo do apetite como também perda de peso. No entanto, o Mysimba® não é indicado para o controlo glicémico, mas possui a grande vantagem de ser administrado por via oral e apresenta maior custo monetário, por não ser participado e, por isso, com menos procura. A fim de ser tomada uma decisão entre ambos, deve-se ter sempre em conta o estado e a situação em que se insere o doente.

Atividade 3: Preparação de um manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila

Contextualização: A preparação de produtos manipulados é da responsabilidade das farmácias ou de departamentos farmacêuticos dos hospitais e segue as fórmulas magistrais da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), perante um acompanhamento direto por parte de um farmacêutico.²⁷ Na atualidade, a medicação disponível no mercado não permite atender a todas as necessidades dos utentes e, como tal, recorre-se à manipulação de determinados fármacos. Com isto, tive a possibilidade de preparar um manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila, solicitado na farmácia Portela por um utente e, que por ser menos requerido, se decidiu investigar, desenvolvendo-se a compreensão da utilização do mesmo. No **Anexo 3** consta a ficha de preparação do manipulado que inclui também o rótulo utilizado, de forma a identificar o medicamento.

Desenvolvimento/Intervenção: Com a finalidade de compreender esta questão, constatou-se que o ácido salicílico se trata de um composto químico orgânico com natureza lipofílica, sendo um beta-hidroxiácido (BHA), amplamente utilizado em formulações dermatológicas devido às suas propriedades queratolíticas, na medida em que promove a redução da coesão entre os corneócitos, resultando no amolecimento e na descamação do estrato córneo e, ainda, às suas características anti-inflamatórias, sendo eficaz na redução de processos inflamatórios associados à hiperqueratinização. Para além do referido, atua como um agente bacteriostático. Quando formulado em concentrações superiores a 2%, o ácido salicílico dissolve as formações queratínicas, sendo comumente usado no tratamento tópico de quadros de hiperqueratose e descamação da pele, como dermatite seborreica e caspa. Além disso, é utilizado em condições de acne leve a moderada, queratose pilar, psoríase, verrugas e outras condições da pele caracterizadas por hiperqueratinização, podendo a sua concentração ser aumentada até 6%. Na concentração de 3% pode ser encontrado numa variedade de produtos, incluindo loções, cremes, géis de limpeza, tonificantes e adesivos cutâneos. A aplicação do ácido salicílico a 3% na pele deve ser realizada, progressivamente, podendo causar, numa primeira fase e, principalmente em peles sensíveis, irritações, como dermatites, hipersensibilidade, manifestadas através da vermelhidão e sensação de ardência ou descamação excessiva da pele, sendo que este aumenta a sensibilidade à radiação ultravioleta.²⁸ A aplicação de ácido salicílico em áreas extensas de pele lesada pode levar à toxicidade sistémica, como o salicilismo, ocorrendo mais frequentemente em crianças com psoríase. Em adultos, a aplicação não deve exceder 2 gramas diárias, e em crianças, 0,2 gramas, com a duração do tratamento não ultrapassando uma semana. Durante a gravidez e lactação, o seu

uso é desaconselhado. Em pacientes com insuficiência vascular periférica ou diabetes, o uso de preparações com ácido salicílico deve ser feito com cautela, após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos.

No que respeita à ureia, esta define-se como um composto químico orgânico higroscópico, altamente solúvel em água, sendo um componente do fator hidratante natural existente na epiderme, fundamental na integridade do estrato córneo, sendo que em concentrações de 30% apresenta diversas finalidades na indústria farmacêutica: como hidratação cutânea, pelo facto de ter grande capacidade de se ligar às moléculas de água e aumentar o conteúdo hídrico da epiderme; efeito queratolítico, emoliente, antipruriginoso, proteolítico e antimicrobiano; atuação em unguentos e pastas no cuidado de unhas encravadas e calosidades, devido ao seu efeito hidratante e esfoliante; uso como veículo farmacêutico, excipiente em formulações farmacêuticas, aumentando a solubilidade de substâncias ativas. Com isto, é empregue em situações que envolvam prurido, peles secas e hiperqueratósicas, como também no tratamento da pele escamosa e seca, dermatite atópica, ictiose, xerose, dermatite seborreica e psoríase.²⁹

Já no caso da pomada hidrófila, caracteriza-se por ser um sistema semissólido, farmacologicamente inerte, que possui uma base absorvente e reduzida oclusão, composta, geralmente por polietilenoglicóis (PEGs) de diferentes pesos moleculares e que está destinada à aplicação em peles ou mucosas. Em geral, é utilizada na administração e como veículo de diversos fármacos, enquanto hidratante, no tratamento de lesões cutâneas, em casos de eczemas, psoríase, queimaduras leves, feridas e outras condições cutâneas que requerem medicamentos solúveis em água e é facilmente removível, sendo vantajoso em situações clínicas onde as pomadas deverão ser removidas ou reaplicadas com frequência.³⁰

Conclusão: No âmbito da farmacotecnia conclui-se que a pomada hidrófia de ácido salicílico a 3% e ureia a 30%, trata-se de uma formulação que será utilizada no tratamento de condições de hiperqueratoze e psoríase e que deve ser aplicada duas vezes por dia, diretamente nas zonas afetadas. De notar, que toda a preparação de substâncias químicas requer uma formação técnica e científica, bem como uma monitorização cuidadosa dos padrões de qualidade e segurança implementados.

Atividade 4: Impacto da polimedicação na xeroftalmia

Contextualização: No âmbito do compromisso da profissão farmacêutica enquanto prestação de cuidados de saúde, executou-se no mês de junho um rastreio gratuito ao olho seco, o qual me foi encarregue de complementar através de um questionário/ consulta farmacêutica que consta no **Anexo 4**, de forma a compreender o historial clínico e farmacoterapêutico dos pacientes. Este serviço teve por base o teste de Schirmer e como objetivo identificar e compreender a necessidade de hidratação ocular na comunidade, orientar sobre a utilização de dispositivos médicos e MNSRM oftálmicos e promover medidas não farmacológicas e, por isso, a otimização dos resultados. Perante a grande percentagem de utentes polimedicados em que se verificou secura ocular, optei por realizar uma pesquisa acerca dos fármacos que causavam a xeroftalmia.

Desenvolvimento/Intervenção: A xeroftalmia ou secura ocular é uma preocupação de saúde pública em expansão, sendo mais de 1.5 milhões de adultos em Portugal, ³¹ e trata-se de uma condição clínica caracterizada pela inadequada lubrificação ocular, devido à produção insuficiente ou evaporação excessiva da lágrima, causando desconforto, sensibilidade à luminosidade e alterações visuais e do filme lacrimal. ^{32,33} Esta pode ser classificada em deficiência aquosa, na qual se verifica uma diminuição da secreção aquosa e do volume do filme lacrimal, levando à hiperosmolaridade e à ativação de uma cascata inflamatória com a presença de vias de sinalização como NF-κB e MAP cinases e a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Para além do referido, pode ser classificada em secura ocular hiperevaporativa devido ao desequilíbrio do filme lipídico lacrimal, apesar de uma adequada função secretora. ^{33,34}

De forma a ser avaliado o grau de hidratação ocular através da produção lacrimal, recorreu-se ao método de Schirmer, prático e indolor. Este processo baseou-se na colocação de uma tira de papel de filtro graduada de 35 mm no interior do saco conjuntival durante 5 minutos. Através do método de capilaridade mediu-se a lágrima produzida, sendo possível conferir o nível em que os utentes estavam inseridos: a hidratação corresponde a um diâmetro superior ou igual a 10 mm, secura ocular moderada a um diâmetro entre 5 a 9 mm e secura ocular severa a um diâmetro inferior a 5 mm. ³⁵

A xeroftalmia consiste numa patologia que pode ser causada pela exposição contínua a ecrãs e por distintas condições, como doenças autoimunes, de entre as quais a síndrome de Sjögren, em que se verifica uma resposta autoimune que ativa as células T CD4+ e T CD8+ e dá-se a libertação de citocinas pró-inflamatórias e anticorpos que inibem a secreção glandular; ³⁶ alterações hormonais, como a menopausa e terapêuticas de substituição hormonal, na medida em que os estrogénios e progesterona são fundamentais na homeostase ocular, pois afetam as glândulas de *Meibomius* que

produzem a camada lipídica do filme lacrimal; ^{37,38} disfunção neuronal que altera a secreção lacrimal e o pestanejar; ^{33,39,40} diabetes com danos nas glândulas lacrimais. ⁴¹

A nível sistémico, a redução da criação da lágrima pode ser desencadeada pelos anti-hipertensores diuréticos, como a furosemida, β -bloqueadores, como o carvedilol, fármacos antipsicóticos, como a clorpromazina e antidepressivos, como a amitriptilina. A nível do bloqueio parassimpático tem-se os fármacos anticolinérgicos, como a atropina, os antiparkinsonianos, como benztropina, os antiespasmódicos, como a solifenacida e os anti-histamínicos, como a cetirizina. A isotretinoína empregue no caso de acne acentuada, interfere com as glândulas de *Meibomius*. Além disso, os anestésicos tópicos, como a lidocaína reduzem a secreção lacrimal e o movimento palpebral, bloqueando os terminais nervosos que causam a secreção lacrimal. ⁴²

No que respeita a substâncias ativas tópicas, como latanoprost, usadas no tratamento do glaucoma, confirma-se uma disfunção da filme lacrimal e superfície da córnea. ⁴³

Os conservantes que estão presentes em colírios, como o cloreto de benzalcónio, agente catiónico com propriedades antissépticas, modula a vida de sinalização mediada pelo recetor purinérgico P2X7, reduzindo as células calciformes e, assim, ocorre a inflamação crónica. ^{44,45}

A intervenção farmacêutica na secura ocular deve ter em conta a causa e a severidade da condição clínica, tal como a redução do tempo de exposição às luzes azuis, higienização das pálpebras, realização de uma boa hidratação e de uma dieta rica em antioxidantes. Além do mais, pode ser aconselhado o uso de colírios de lágrimas artificiais, ⁴⁶ enriquecidos com ácido hialurónico, fármacos anti-inflamatórios, como a ciclosporina A ⁴⁷, secretogogos, como o diquafosol tetrassódico, que estimula a produção de lágrima e mucina ⁴⁸ e, ainda, a suplementação com base em ácidos gordos ómega-3 e ómega-6 para o equilíbrio ocular, diminuindo os sintomas da secura ocular. ^{33,49,50}

Conclusão: Dado o impacto significativo de fármacos sistémicos e tópicos de uso comum na população na xeroftalmia, torna-se essencial determinar a presença de efeitos secundários sinérgicos, adotando-se estratégias alternativas mais eficazes na dimensão clínica da secura ocular e assegurando-se a missão da preservação da função ocular dos cidadãos. A polimedicação, mais comum na população mais idosa, é uma causa significativa e primordial desta condição clínica, afetando tanto a produção da lágrima como a estabilidade do filme lacrimal. ⁵¹

Atividade 5: Revisão farmacoterapêutica

Contextualização: No decorrer da atividade de atendimento ao público, deparei-me com vários idosos que expressavam dúvidas relativamente à execução do seu regime farmacoterapêutico. Perante o referido, propus, prontamente, uma revisão dos esquemas medicamentosos, tendo como finalidade a garantia da adesão e administração correta dos fármacos, a identificação das interações medicamentosas relevantes e a certificação da eficácia e segurança da terapêutica.

Desenvolvimento/Intervenção: No âmbito do desempenho do serviço de revisão terapêutica que visa a avaliação crítica recorrente e metódica da terapia farmacológica de utentes, com o propósito de evitar e superar problemas relacionados à medicação (PRM) ⁵² e otimizar os resultados em termos de saúde, parti, inicialmente, da concretização de uma entrevista farmacêutica, na qual tive a oportunidade de esclarecer e dar a conhecer o serviço, obtendo, desta forma, os respetivos dados relativos à sua identidade, rotina diária, cuidados e preocupações de saúde e, ainda, a sua familiaridade com a medicação. Consoante as entrevistas efetuadas, evidenciado um modelo no **Anexo 5**, os idosos mostraram ser moderadamente ativos e autónomos, não consumindo álcool nem tabaco, praticar uma dieta equilibrada com ausência de qualquer alergia a alimentos ou medicamentos ou restrição alimentar e descreveram cefaleias moderadas e privação de sono. De acordo com as patologias que apresentam, como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, DM2, transtorno depressivo, ansiedade e osteoporose, encontra-se sintetizada no **Anexo 6** a informação relativa aos fármacos que mais administram: furosemida, diurético da Ansa de Henle; ⁵³ ácido ibandrónico, bifosfonato, e colecalciferol ou vitamina D3; ⁵⁴ ácido acetilsalicílico, pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs); ⁵⁵ azilsartan medoxomilo, antagonista dos recetores da angiotensina II; ⁵⁶ nebivolol, bloqueador seletivo dos recetores beta1-adrenérgicos; ⁵⁷ bromazepam, benzodiazepínico ansiolítico; ⁵⁸ associação de cloridrato de tramadol, opióide, e paracetamol, analgésico e antipirético; ⁵⁹ omeprazol, inibidor da bomba de prótons; ⁶⁰ associação de ezetimiba, inibidor seletivo da absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais e, rosuvastatina, inibidor competitivo e seletivo da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA); ⁶¹ metformina, antidiabético indicado no controlo da glicemia; ⁶² fluoxetina, inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS); ⁶³ cloridrato de trazodona, antidepressivo atípico. ⁶⁴ Segundo os critérios STOPP/START avaliou-se a medicação potencialmente inapropriada e/ou pouco segura em pacientes idosos: o uso crónico de omeprazol, mais conhecido por “protetor do estômago” está associado a má absorção de vitamina B12 e cálcio, resultando em osteoporose e risco de fraturas, infeções pulmonares, declínio cognitivo; ^{65,66} a utilização prolongada de bromazepam está relacionada com quedas e fraturas e comprometimento cognitivo, sendo

recomendado nos idosos apenas a administração do mesmo de dois a três meses, em virtude das alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas associadas a outras comorbidades nesta faixa etária. ⁶⁷

Além disso, verificou-se interações graves entre a administração em simultâneo do tramadol, fluoxetina e trazodona, na medida em que se constata um aumento do risco da síndrome da serotonina, uma condição rara que se caracteriza por distúrbios mentais (alucinações e confusão), tremores e taquicardia, rigidez e ataxia e distúrbios gastrointestinais (enjoo, diarreia e vômitos). Verificou-se, então, uma sobreposição do tratamento que deverá ser interrompido caso se determine a existência de risco que supere o benefício. No que respeita a interações menores tem-se a combinação do azilsartan e trazodona, causando efeitos aditivos na redução da pressão arterial, o ibandronato e ácido acetilsalicílico, aumentando o risco de úlceras gastrointestinais e problemas renais, a furosemida e metformina, aumentando o risco de acidose láctica, a fluoxetina e ácido acetilsalicílico, aumentando o risco de sangramento e, por fim, a fluoxetina e furosemida, levando à hiponatremia. ⁶⁸

Com a intenção de resolver o facto da incapacidade de gerir autonomamente a medicação, sugeriu-se aos utentes a adesão ao serviço de Preparação Individual Medicamentosa (PIM), que se trata de uma prática farmacêutica centrada na personalização e organização da administração da medicação dos utentes, facilitando a monitorização contínua. ⁶⁹ Ademais, torna-se fundamental o aconselhamento de medidas não farmacológicas, como a realização de refeições programadas desprovidas de sal e ricas em vegetais, probióticos, fibras, proteínas e suplementação em ómega-3, fundamental em casos de diabetes e hipertensão arterial. Adicionalmente, a prática do consumo de uma dieta rica em cálcio (laticínios e vegetais de folha verde) e vitamina D (leite, ovos, salmão), cruciais na função muscular e sistema nervoso. Findando, o estabelecimento de um horário de sono, com um ambiente acolhedor privado de luz ao deitar, meditação e técnicas de respiração e, ainda, a suplementação com base em camomila e valeriana, com efeitos calmantes e anti-inflamatórios que permitem o sucesso da administração correta da medicação.

Conclusão: Embora o serviço de Revisão da Medicação seja um processo rigoroso e muito demorado, pela complexidade que apresenta, na generalidade, as terapêuticas farmacológicas são vantajosas e benéficas para a população, promovendo uma proximidade entre o farmacêutico e o paciente, a comunicação entre diferentes áreas da saúde e, ainda, o uso correto e seguro do medicamento, tendo como finalidade central o bem-estar do utente. Com isto, foi-me possível colocar em prática o meu espírito crítico e a minha capacidade de análise clínica, garantindo que cada intervenção fosse orientada para a segurança e eficácia dos tratamentos dos utentes.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Semaglutido: o novo caminho para a cura de Alzheimer?

Pertinência do desenvolvimento do tema no âmbito de farmácia comunitária

No decurso do estágio na Farmácia São João, tive a oportunidade de acompanhar casos de vários utentes a quem já era habitual dispensar o semaglutido, constantemente esgotado no mercado e amplamente conhecido como base do processo de emagrecimento, para o tratamento da condição clínica de DMT2, um distúrbio metabólico crónico caracterizado pela hiperglicemia persistente devido à resistência à ação periférica da insulina.⁷⁰ A experiência destes contactos suscitou, em particular, um fascínio pelo conhecimento desta molécula, desde desvendar o seu potencial a nível da otimização da função cerebral e cognitiva, possíveis efeitos adversos, até detetar, os benefícios associados a indivíduos com a doença de Alzheimer.

As doenças neurológicas, tanto a nível mundial como em Portugal têm sido cada vez mais predominantes, acarretando grande impacto social e económico e, ainda, repercursões a nível da qualidade de vida dos utentes com a redução de autonomia e indepência. O Alzheimer é uma doença neurológica degenerativa crónica caracterizada pela perda progressiva das faculdades cognitivas e comportamentais, entre as quais, memória, habilidades cognitivas (raciocínio, linguagem, julgamento) e capacidade de realizar o quotidiano, na qual o indivíduo afetado é totalmente dependente de terceiros. As alterações cerebrais podem iniciar-se mais de uma década antes do surgimento dos sintomas clínicos. Na generalidade, afeta, predominantemente, a população idosa, indivíduos com 65 anos ou mais de idade, sendo a principal causa de demência e a sétima maior causa de morte nos Estados Unidos da América.⁷¹

Fisiopatologia do Alzheimer

No envelhecimento saudável verifica-se uma pequena redução do volume cerebral sem perda significativa de neurónios, ao passo que a doença de Alzheimer é responsável pela degeneração neuronal progressiva e irreversível. Primordialmente, esta patologia afeta regiões cerebrais associadas à memória, como o córtex entorrinal e o hipocampo, progredindo, posteriormente, para áreas envolvidas na linguagem, raciocínio e comportamento social. Este processo culmina na atrofia

cerebral generalizada, na qual grandes áreas do cérebro encolhem devido à morte celular, comprometendo severamente a capacidade funcional e a independência do indivíduo.

A doença de Alzheimer é definida pela aglomeração atípica de placas neuríticas de proteínas *beta*-amilóides extracelulares e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada na região cerebral, seguida de uma redução de neurónios, em particular dos neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal e neocórtex, perda das conexões neuronais e disfunção celular. Além disso, a inflamação crónica cerebral é desencadeada pela alteração funcional das células da glia, como a microglia e os astrócitos e quando em conjunto com as disfunções vasculares e a rutura da barreira hematoencefálica, impedem o fornecimento adequado de glicose e oxigénio e dificultam a eliminação de proteínas tóxicas do cérebro. ^{72,73} De acordo com as alterações patológicas evidenciadas foram propostas duas teorias fisiopatológicas, tal como a teoria colinérgica, na qual esta patologia pode dever-se a uma redução dos níveis cerebrais de acetilcolina (ACh) pela degeneração neuronal do Núcleo Basal de *Meynert*, cruciais para o normal funcionamento cognitivo, sendo esta hipótese sustentada pela evidência da perda precoce de neurónios colinérgicos. O beta-amilóide está implicado na disfunção colinérgica, promovendo perda sináptica e comprometimento da libertação de ACh. Em contrapartida, segundo a teoria amilóide esta condição pode estar associada à clivagem sequencial da proteína precursora amilóide (APP) através da ação das enzimas *beta* e *gamma*-secretases, em detrimento das *alfa* e *beta*-secretases, o que irá causar o aumento dos níveis do peptídeo *beta*-amilóide composto por 42 aminoácidos (A β 42), promovendo-se a formação de agregados amilóides fibrilares e a toxicidade neuronal. ^{72,74}

A doença de Alzheimer é então conhecida como uma patologia heterogénea, estando representada a sua fisiopatologia de forma sucinta na **Figura 1**.

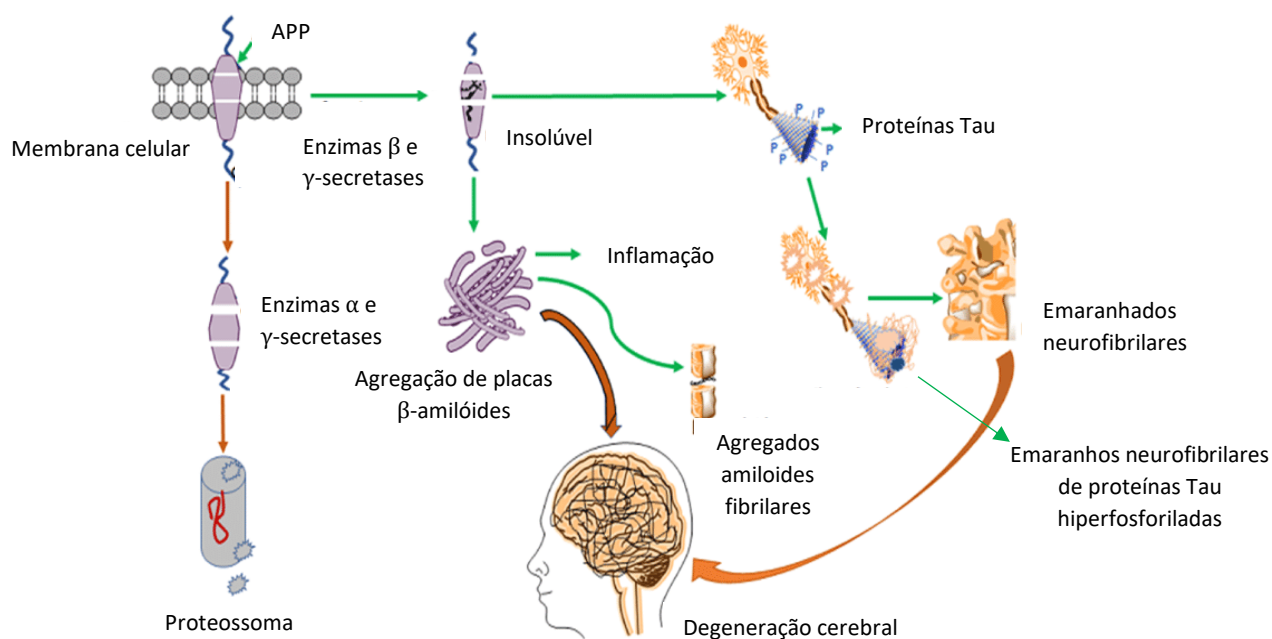


Figura 1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer (adaptado). ¹¹³

Para além do referido, a Síndrome de *Down*, uma condição hereditária originada pela trissomia 21, está intimamente relacionada com a teoria amilóide, na qual se verifica uma duplicação do gene APP no cromossoma 21, desencadeando-se níveis elevados dos peptídeo *beta*-amilóide (A β), sendo que quase 80% dos portadores desenvolvem sintomas clínicos da doença de Alzheimer e a maioria apresenta placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. A condição de Alzheimer pode ser transmitida como um distúrbio autossómico dominante, associada a mutações raras nos genes Presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14 e Presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1 que afetam o processamento da *gamma*-secretase, promovendo a agregação do A β no cérebro. Além disso, a apolipoproteína E (APOE) que regula o metabolismo lipídico com afinidade para a proteína beta-amilóide, desempenha um papel crucial como fator genético desta patologia, sendo o seu alelo $\epsilon 4$ um fator de risco significativo para a doença de Alzheimer esporádica.⁷²

Intervenções terapêuticas no Alzheimer

A doença de Alzheimer está associada a uma condição neurodegenerativa progressiva e encontra-se segmentada em várias etapas de acordo com o nível de disfunção neurológico e funcional, englobando, assim, o estágio pré-clínico ou assintomático, o comprometimento mental leve e a demência propriamente dita. Numa fase precoce manifestam-se pequenos episódios de perda de memória e com a progressão da patologia revelam-se falhas nos processos de julgamento ou resolução de problemas, tornando-se o pensamento mais abstrato num desafio, com distúrbios de linguagem, alucinações, ansiedade, apatia, agitação. Num estágio avançado, os indivíduos podem apresentar alterações olfativas, transtornos do sono, sinais motores extrapiramidais, acompanhados de reflexos primitivos, incontinência urinária e dependência integral de terceiros.^{72,75} No entanto, assim como outras doenças crónicas, esta condição não tem cura e o seu tratamento concentra-se na atenuação da sintomatologia, seja por meio de abordagens não farmacológicas ou por medidas farmacológicas, com a finalidade de garantir a qualidade de vida.

Abordagens não farmacológicas no Alzheimer

As estratégias não farmacológicas são fundamentais para um tratamento holístico da doença e visam a melhoria da qualidade de vida e atenuação da progressão da doença, complementando as intervenções farmacológicas com uma abordagem mais personalizada e menos invasiva.

No caso da doença de Alzheimer constata-se diversas medidas não farmacológicas que podem ser implementados com o objetivo de retardar o declínio cognitivo, prolongar a independência e promover a qualidade de vida dos pacientes, tais como, intervenções cognitivas, como exercícios de memória e de orientação para a realidade e prática de atividades quotidianas. Adicionalmente, a estimulação física, mental e social, através de atividades como exercícios físicos, discussões em grupo, práticas artísticas, têm-se demonstrado benéficas quanto à manutenção da mobilidade e prevenção da apatia. As abordagens orientadas para a emoção, como a terapia de validação e a terapia de reminiscência, focam nos sentimentos e experiências dos pacientes, procurando criar um ambiente de segurança e compreensão. Outras intervenções, como a terapia ocupacional e a psicoterapia, auxiliam na promoção da independência e na resolução de problemas de saúde mental. A prática de uma dieta mediterrânea, rica em legumes e vegetais, frutas e frutos secos, grãos integrais, peixes e aves, é benéfica para a memória e funções cognitivas. Ademais, é vital preservar uma boa higiene do sono, com uma rotina de sono consistente e adequada. Com isto, torna-se crucial a exercitação dos cuidadores e familiares, capacitando-os a lidar com os desafios diários e comportamentos mais difíceis associados ao cuidado dos pacientes.⁷⁶

Para além do referido, certos fármacos devem ser evitados, como antitússicos com a presença de codeína, anti-histamínicos de primeira geração, opioides, ansiolíticos, anticonvulsivantes e antipsicóticos, na medida em que causam sedação, confusão e risco de quedas.⁷⁷

Abordagens farmacológicas no Alzheimer

Para além das intervenções comportamentais que são um enorme complemento no combate à mitigação da sintomatologia do Alzheimer, normalmente, são prescritos fármacos que variam consoante as necessidades individuais de cada paciente e que visam controlar os sintomas e retardar a perda de memória característicos desta patologia, podendo ser recomendada uma terapia combinada com várias substâncias ativas. Na Tabela 3 encontra-se presente um resumo dos principais medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) no tratamento da doença de Alzheimer, na qual estão evidenciados os seus mecanismos de ação e respetivos efeitos adversos, segundo duas categorias: fármacos que alteram o desenvolvimento da doença de Alzheimer precoce e fármacos que minimizam de forma temporária alguns dos sintomas da demência de Alzheimer.^{78,79}

Tabela 3. Alternativas farmacológicas utilizadas no tratamento do Alzheimer.

FÁRMACO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS ADVERSOS
FÁRMACOS QUE ALTERAM O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA PRECOCE			
Donanemab	Doença de Alzheimer precoce com comprometimento cognitivo leve ou demência leve	Anticorpo monoclonal que se liga à forma <i>beta</i> -amilóide de piroglutamato na posição 3 (pGlu3-A β) e facilita a remoção das placas amilóides através da fagocitose mediada por células microgлияis ⁸⁰	Inchaço e sangramento cerebral, cefaleias, confusão, tonturas, alterações visuais, náuseas, convulsões e dificuldades motoras
Lecanemab	Doença de Alzheimer precoce com comprometimento cognitivo leve ou demência leve	Anticorpo monoclonal que reduz as formas solúveis agregadas de A β , como oligómeros, protofibrilas e fibrilas insolúveis ⁸¹	Inchaço e sangramento cerebral, cefaleias, tosse, diarreia, náuseas, vômitos, febre, tremores, fadiga, pressão arterial baixa e baixo oxigênio.
FÁRMACOS QUE TRATAM SINTOMAS COGNITIVOS (MEMÓRIA E RACIOCÍNIO)			
Rivastigmina	Sintomas de demência leve, moderada e grave devido a Alzheimer ou Parkinson	Inibidor reversível da colinesterase que impede a hidrólise da acetilcolina, resultando num aumento da sua concentração nas sinapses colinérgicas. ⁸²	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e fraqueza muscular
Galantamina	Sintomas de demência leve e moderada devido a Alzheimer	Inibidor seletivo e reversível da colinesterase que aumenta a atividade de neurónios glutaminérgicos e serotoninérgicos ⁸³	Náuseas, vômitos, diarreia, diminuição do apetite, tonturas e cefaleias
Donepezil	Sintomas de demência leve, moderada e grave devido a Alzheimer	Inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase que regula negativamente os recetores NMDA, modula as proteínas amilóides e, ainda inibe as vias inflamatórias ⁸⁴	Náuseas, vômitos, diarreia, insónias, fadiga e perda de peso
Memantina	Sintomas de demência moderada e grave devido a Alzheimer	Antagonista não competitivo do recetor NMDA, inibindo os efeitos tóxicos do excesso de glutamato ⁸⁵	Tonturas, cefaleias, diarreia e confusão

Memantina + Donepezil	Sintomas de demência moderada e grave devido a Alzheimer	Combinação de antagonista não competitivo do recetor NMDA e de inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase ⁸⁶	Cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, anorexia e equimose
FÁRMACOS QUE TRATAM SINTOMAS NÃO COGNITIVOS (COMPORTAMENTOS E COGNITIVO)			
Brexiprazol	Sintomas de agitação associada à demência devido a Alzheimer	Antipsicótico atípico, agonista parcial dos recetores 5-HT1A e dopamina D2 e antagonista dos recetores 5-HT2A ⁸⁷	Tonturas, hiperglicemia e acidente vascular cerebral
Suvorexant	Sintomas de insónia devido a Alzheimer leve a moderado	Antagonista duplo dos recetores de orexina OX1R e OX2R que reduz a excitação e a vigília, sem ter um efeito direto como sedativo ⁸⁸	Depressão, paralisia do sono, comprometimento do estado de alerta, coordenação motora e função respiratória

Caracterização molecular e mecanismo de ação do semaglutido

Com isto, é de destacar a importância de compreender o mecanismo de ação do semaglutido na DMT2, de forma a ser explorado no potencial tratamento de outros distúrbios, como o Alzheimer, patologias estas que se verificam, muitas vezes, simultaneamente, em vários pacientes. O semaglutido trata-se de um agonista seletivo do recetor do peptídeo-1 (GLP-1) semelhante ao glucagon que evidencia uma notável homologia estrutural de 94% com o GLP humano e está aprovado pela FDA sob três marcas distintas, como Ozempic® (injetável subcutâneo), Wegovy® (injetável subcutâneo) e Rybelsus® (oral), tendo cada uma indicações, preparações e dosagens específicas. No que respeita ao Ozempic® (semaglutido), este é indicado em Portugal e na União Europeia para o tratamento de adultos com DMT2 inadequadamente controlada, como adjuvante à dieta e exercício, especialmente quando a metformina é inapropriada devido a intolerância ou contraindicações, ou em combinação com outros medicamentos para diabetes. Segundo ensaios clínicos o Ozempic® é eficaz na redução da hemoglobina A1C (HbA1c) em pacientes com DMT2 e na diminuição do risco de eventos cardiovasculares graves, como infarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. ⁸⁸

O semaglutido possui 31 aminoácidos na sua estrutura peptídica e um tempo de semi-vida prolongado devido a modificações realizadas na molécula do GLP-1 humano. De forma a aumentar a estabilidade do mesmo, o resíduo de alanina na posição 8 foi substituído pelo ácido 2-aminoisobutírico, conferindo proteção contra a degradação enzimática pela enzima dipeptidil

peptidase-4 (DPP-4). Além disso, a lisina na posição 26 foi modificada por acilação com um diácido gordo C18, o que prolongou a sua semi-vida ao aumentar a ligação à albumina e reduzir a *clearance* renal.⁸⁹

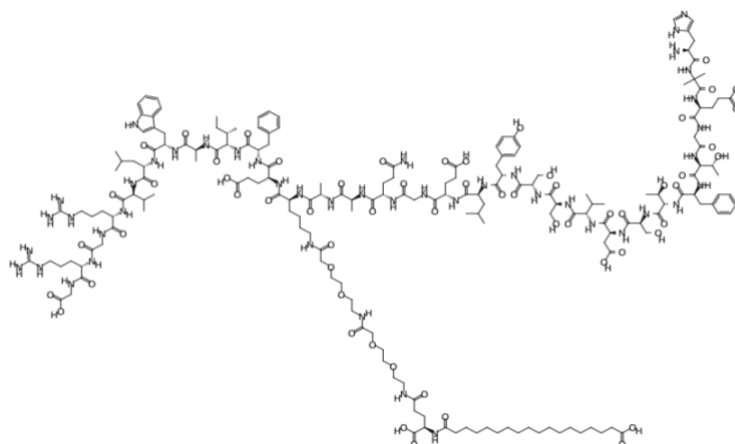


Figura 2. Estrutura química do semaglutido a partir do MolView.

O efeito do semaglutido no sistema cardiovascular, controlo dos níveis glicémicos e na promoção da perda de peso são mediados pela ativação dos recetores GLP-1 localizados, predominantemente, no trato gastrointestinal, pâncreas e cérebro. Este induz um aumento da secreção de insulina de forma dependente da glicose, ajustando a resposta fisiológica ao aumento dos níveis de glicose pós-prandial. Simultaneamente, esta molécula retarda o esvaziamento gástrico pós-prandial inicial, promove a proliferação de células β pancreáticas, diminui a libertação de glucagon e suprime a gluconeogénese hepática, o que culmina numa redução do apetite. Quanto à região cerebral, a interação do semaglutido com os recetores GLP-1 no hipotálamo contribui para a modulação das sensações de fome, aumentando a saciedade. Estudos clínicos demonstraram que exerce efeitos benéficos sobre os lípidios plasmáticos e reduz a pressão arterial sistólica.⁸⁸

Efetividade, segurança e tolerabilidade do semaglutido

De forma a conhecer melhor esta molécula e usá-la, posteriormente, no tratamento do Alzheimer, verificou-se que esta, levou a reduções contínuas, clinicamente significativas quanto aos níveis de HbA1c e no peso corporal, ao longo de um período de até dois anos.^{88,90}

O semaglutido demonstra um perfil clínico satisfatório no que respeita a efeitos adversos e uma reduzida probabilidade de abuso e, por isso, é, muitas vezes, utilizado no tratamento de adultos com DMT2 inadequadamente controlada, como adjuvante à dieta e exercício. Os seus efeitos adversos mais comuns são hipoglicemia quando em combinação com insulina ou sulfonilureias ou

outros antidiabéticos orais, náuseas, diarreia, redução do apetite, tonturas, complicações associadas a retinopatia diabética, vômitos, distensão abdominal, obstipação, fadiga, litíase biliar, gastrite, refluxo gastroesofágico, dispepsia e lipase e amilase aumentadas. Por outro lado, não há necessidade de ajuste da dose com base na idade, sendo seguro na população idosa.

O semaglutido, ao retardar o esvaziamento gástrico, pode influenciar a absorção de medicamentos orais, exigindo cautela ao ser administrado em pacientes que necessitem de rápida absorção gastrointestinal. Este aumenta as concentrações séricas da levotiroxina e, no caso, da varfarina e derivados da cumarina diminui a Razão Normalizada Internacional (RNI), recomendando-se a monitorização da RNI ao iniciar o semaglutido em pacientes anticoagulados.⁹⁰ Está contraindicado em combinação com outros agonistas do recetor GLP-1 ou tirzepatida e juntamente com insulinas ou secretagogos de insulina, como sulfonilureias, e, ainda, betabloqueadores, inibidores da monoamina oxidase, quinolonas, salicilatos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, de forma minimizar o risco de hipoglicemia. Por outro lado, a furosemda, diuréticos tiazídicos e ritodrina podem reduzir os efeitos terapêuticos do mesmo.⁸⁸

Potencialidade do semaglutido no tratamento de doenças neurodegenerativas

A incidência e impacto social da doença de Alzheimer tem aumentado nas últimas décadas e apesar do seu mecanismo patológico não ser ainda totalmente compreendido, esta é uma das principais razões de mortalidade a nível mundial. A hiperglicemia, fenómeno predominante da DMT2, é uma condição de risco crucial na progressão desta doença. A DMT2 tem em comum vias patogénicas com a doença de Alzheimer, abrangendo a resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação. Vários fármacos hipoglicemiantes como a metformina, inibidores de DPP-4, agonistas do recetor GLP-1, inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), promovem a regeneração cerebral e a recuperação da memória e cognição, por meio da regulação das vias da insulina e metabolismo celular.⁹¹

O semaglutido demonstrou efeitos neuroprotetores e neurotróficos em vários modelos experimentais, evidenciando o seu potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, como no Alzheimer. A insulina é um elemento fundamental no que respeita à ativação de componentes de crescimento que ativam os recetores cerebrais, uniformizando os processos mitocondriais e garantindo os mecanismo sinápticos, pelo que a resistência à mesma afeta, negativamente, o metabolismo neuronal e a eficácia sináptica, estando relacionada com a deterioração da função cognitiva e com o risco de mecanismos neurodegenerativos. Aquando da disfunção da sinalização da mesma, dá-se um comprometimento neuronal, pelo facto de haver necessidade de estimular

proteínas específicas que atuam como transportadoras da glicose para os neurónios. Os agonistas do recetor GLP-1, como o semaglutido, apresentam a capacidade de ativar os mesmos fatores de crescimento que a insulina, sendo eficientes na minimização da apoptose, inflamação neuronal, degradação das sinapses e aglomeração de produtos de glicação avançada. Para além do referido, atenua a neurotoxicidade das células microgliais e astrócitos A1, retardando os distúrbios neurodegenerativos. Além do mais, o semaglutido na substância negra e no estriado regula a expressão de proteínas associadas a autofagia, tais como P62, ATG7, *Beclin* e LC3, favorecendo a regeneração neuronal e vascular. Este possui particularidades anti-inflamatórias, atenuando a libertação de citocinas pró-inflamatórias e diminui a concentração de cálcio em excesso e a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), conservando a integridade dos neurónios colinérgicos, fundamentais para a produção de acetilcolina, um neurotransmissor indispensável para a potencialização da memória e manutenção das sinapses colinérgicas. Além disso, impede a ativação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMD), perante a diminuição da libertação de glutamato, inibindo a inflamação neuronal crónica. No que respeita aos efeitos neurotróficos, estimula a produção de células-tronco neuronais e o crescimento de neuritos por vias idênticas ao fator de crescimento nervoso (NGF), sendo responsável por uma neurogénese ativa. Além do referido, ativa a via de sinalização PI3K/Akt, desenvolvendo as funcionalidades mitocondriais. Adicionalmente, inibe a GSK3 β , uma serina/treonina quinase que está relacionada com diversas doenças neurodegenerativas, ajustando os processos proteolíticos e autofágicos que diminuem os níveis de α -sinucleína, preservando o equilíbrio dos neurónios dopaminérgicos. Por último, estudos demonstram que a ativação do recetor GLP-1 poderá atenuar a fosforilação de tau e a acumulação de placas *beta*-amilóides, elementos cruciais desta patologia.^{92,93}

Funcionalidade do semaglutido nos mecanismos patológicos do Alzheimer

O Semaglutido comprovou, por meio de ensaios experimentais em modelo animais e celulares as suas propriedades neuroprotetoras e neurotróficas, consoante diversos mecanismos relevantes:

- Via SIRT1/GLUT4 – intensifica a expressão de Sirtuina 1 (SIRT1), proteína associada à metabolização da glicose, equilíbrio energético e adaptação ao estresse celular e do transportador de glicose 4 (GLUT4), promovendo a absorção de glicose nas células, através da regulação do metabolismo da glicose, principalmente, na região CA3 do hipocampo;
- Integridade celular – apresenta ação protetora face aos danos causados por A β 25-35 nas células SH-SY5Y, com ativação da via SIRT1/GLUT4, envolvida na regulação do metabolismo da glicose e resposta ao estresse celular;

- Supressão da apoptose – é capacitado de inibir a apoptose provocada por A β 25-35, através do aumento da expressão da proteína anti-apoptótica BCl2 e redução da proteína pro-apoptótica Bax;
- Potencialização da autofagia – reverte a inibição da autofagia causada por A β 25-35, como indicado pelo aumento de LC3II (estruturação do autofagossoma), maior expressão de ATG7 (crucial para o processo de autofagia), redução de P62 (deteriorada no processo de autofagia) e aumento de Beclin1 (estabilizador do processo de autofagia).
- Resolução dos componentes A β e Tau – atenua a agregação de A β e minimiza a acumulação de tau hiperfosforilada, minimizando os emaranhados neurofibrilares, na região CA3 do hipocampo;
- Redução da neuroinflamação – confere propriedades anti-inflamatórias, sobretudo, na ativação microglial e minimiza a progressão de placas ateroscleróticas, evidenciando um efeito benéfico na inflamação sistémica.^{92,94,95}

A literatura científica evidencia, de facto, a eficácia do semaglutido na atenuação da doença do Alzheimer, abrangendo o progresso dos sintomas associados, mediante a promoção da glicólise pela via GLP-1/SIRT1/GLUT4.

Expetativas futuras e contribuição do farmacêutico

Factuando, além de ser amplamente utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), o semaglutido tem demonstrado efeitos benéficos, incluindo a redução da deposição de placas de *beta*-amilóides e a mitigação da neuroinflamação, um enorme potencial na otimização da integridade cerebral e função cognitiva em indivíduos com patologias neurodegenerativas. Este facto sugere que, no futuro, o uso *off-label* deste fármaco possa ser explorado nessas condições, desde que sejam estabelecidas limitações e normas de segurança, sendo importante ressaltar que os dados da atualidade ainda estão circunscritos.

Em suma, o farmacêutico desempenha um papel fundamental no suporte ao paciente com Alzheimer, auxiliando-o na identificação de situações que possam agravar a sintomatologia relacionada à doença e sugerindo estratégias para evitá-las, com o objetivo de minimizar o impacto dessa condição. Para além disso, dado o aumento da procura do semaglutido, principalmente entre a população que apresenta DMT2 e para fins não aprovados, como a redução do excesso de peso, é crucial que o farmacêutico permaneça atualizado no que respeita ao tema, capacitando-o a orientar adequadamente sobre o uso racional do medicamento, respeitando as restrições e diretrizes vigentes.

Tema 2 – O papel promissor do sirolímus no atraso do envelhecimento ovariano

Pertinência do desenvolvimento do tema no âmbito de farmácia comunitária

O declínio da função ovariana trata-se de uma temática ainda muito pouco presente no contexto da farmácia comunitária, embora seja uma condição que me desperta um fascínio, pelo conhecimento de complexos mecanismos biológicos e tratamentos especializados na área reprodutiva, que desafiam tanto os profissionais de saúde quanto os utentes. Com o aumento da expectativa de vida e da educação a nível mundial e ainda, da priorização da carreira profissional em relação à maternidade, o envelhecimento reprodutivo tornou-se, gradualmente, um problema fundamental de saúde pública entre as mulheres, destacando-se a necessidade de estratégias que possam promover um envelhecimento saudável. Neste sentido, tem-se verificado vários estudos de novas abordagens terapêuticas, de forma a que se retarde este envelhecimento reprodutivo, tal como a molécula sirolímus, devido ao seu grande potencial no prolongamento e preservação da função ovariana.

O envelhecimento ovariano fisiológico é inevitável, contínuo e progressivo e resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, sendo mais acelerado entre os 35 e 40 anos de idade, culminando na menopausa. Esta deterioração ovariana está, fortemente, associada ao declínio progressivo da quantidade e qualidade dos oócitos, podendo levar à diminuição da reserva ovariana e à insuficiência ovariana prematura. O envelhecimento do sistema reprodutivo feminino ocorre, aproximadamente, 10 anos antes do declínio funcional de outros sistemas de órgãos, associado à idade. Esta condição pode ser causada por variáveis externas, como fatores ambientais (metais pesados e pesticidas), quimioterapia, radioterapia, hábitos de vida (tabagismo e consumo de álcool), doenças endócrinas (distúrbios da tiróide e diabetes), infeções bacterianas ou virais, sendo que fatores cromossómicos, genéticos, mitocondriais e citoplasmáticos desempenham funções críticas na saúde dos oócitos.^{96,97}

Mecanismos etiológicos do envelhecimento ovariano

O envelhecimento ovariano é um processo complexo influenciado por múltiplos fatores biológicos, contribuindo coletivamente para o declínio da qualidade e quantidade dos oócitos, o que irá resultar numa diminuição da fertilidade da mulher com a idade.

- Alterações no eixo Hipotalâmico-Pituitário-Ovariano – com o envelhecimento, há uma diminuição progressiva da resposta deste eixo aos estímulos hormonais, refletida pela redução da secreção da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), hormona luteinizante (LH) e hormona estimuladora de folículos (FSH). Os níveis do neurotransmissor glutamato diminuem, bem como a sensibilidade dos neurónios GnRH ao mesmo e, simultaneamente, o ácido gama-aminobutírico (GABA) apresenta uma ação inibitória, influenciando, diretamente, a atividade destes neurónios e a secreção das gonadotrofinas.
- Disfunções mitocondriais – nos oócitos denota-se uma redução do número de mitocôndrias e a acumulação de mutações no DNA mitocondrial, o que compromete a produção de ATP e aumenta o risco de aneuploidia e defeitos do fuso meiótico.
- Estresse oxidativo – as ROS podem causar peroxidação lipídica e inativação enzimática, originando a atresia folicular, responsável por cerca de 99% da perda de oócitos humanos. Além disso, os produtos de glicação avançada, que se acumulam no ovário com a idade, ativam as vias inflamatórias, exacerbando a disfunção reprodutiva.
- Alterações na reparação do DNA – a diminuição da expressão de genes envolvidos na reparação do DNA, como BRCA1, ATM e RAD51, é identificada em mulheres mais maduras, visto que a recombinação homóloga e a junção final não homóloga, tornam-se menos eficazes, causando o aumento da aneuploidia.
- Homeostase proteica – com o envelhecimento, no ovário acumulam-se proteínas mal dobradas, devido à deterioração de proteínas desdobradas no retículo endoplasmático e mitocôndrias, desencadeando-se aumento da fibrose e inflamação crónica e, ainda, a remoção de genes como Clpp, envolvidos na manutenção da proteostase.
- Modificações nos telómeros – nos oócitos, o comprimento do telómero e a atividade da telomerase diminuem progressivamente com a idade, causando-se insuficiência ovariana.
- Variações no citoesqueleto e microtúbulos – a fragmentação dos cinetocoros e a perda da integridade dos microtúbulos são fatores críticos que contribuem para a aneuploidia. A redução na comunicação entre oócitos e células da granulosa, mediada pelas projeções transzonais, agrava o declínio reprodutivo.
- Autofagia – verifica-se a diminuição da autofagia, essencial na manutenção da qualidade oocitária.
- Aneuploidia – este envelhecimento está associado a uma perda de coesão entre as cromátides irmãs e cromossomas homólogos, exacerbada pela diminuição da expressão de proteínas como REC8 e SMC1B e a uma disfunção do fuso meiótico, resultando em falhas de implantação e abortos espontâneos.

- Desregulação molecular e epigenética – a desregulação da metilação e acetilação das histonas H3 e H4, que regulam a expressão génica e a estabilidade cromossómica durante a meiose, contribui para a senescência celular. Além disso, alterações nos miRNAs, que desempenham um papel crítico na regulação das interações entre oócitos e células da granulosa, estão associadas à diminuição da reserva ovariana.^{97,98,99}

Envelhecimento ovariano como causa da Insuficiência Ovariana Prematura

O declínio ovariano ao longo do envelhecimento está, significativamente, relacionado com a diminuição da reserva ovariana, podendo levar à insuficiência ovariana prematura. A gametogénese feminina inicia-se aquando do desenvolvimento fetal, atingindo um pico de seis a sete milhões de oócitos a meio da gestação, seguida de uma fase de redução do seu número para, aproximadamente, dois milhões ao nascimento e cerca de mil folículos na menopausa.^{96,97}

Esta insuficiência trata-se de uma condição médica caracterizada pela perda da função ovariana e afeta cerca de 1% das mulheres com menos de 40 anos de idade e 0,1% com menos de 30 anos de idade, com consequências significativas para a saúde reprodutiva e geral, incluindo a infertilidade, sendo mais comum em países menos desenvolvidos. Além disso, esta condição envolve a depleção dos folículos ovarianos, resultando numa disfunção tanto reprodutiva quanto endócrina. Clinicamente, diagnostica-se, através da presença de amenorreia, níveis elevados da FSH e baixos níveis de estradiol. Os sintomas incluem irregularidades menstruais, sintomas típicos da menopausa, como ondas de calor e suores noturnos, devido ao hipoestrogenismo e pode aumentar o risco de complicações a longo prazo, como fragilidade óssea e distúrbios cardiovasculares e neurocognitivos. Histologicamente, os ovários de mulheres nesta condição apresentam folículos atréticos e anormalidades nas células da granulosa, sendo a avaliação da hormona anti-*Mulleriano* crucial na identificação de pacientes com potencial crescimento folicular residual. As mudanças estruturais incluem tecido conjuntivo denso, *corpo albicans* e infiltração linfoplasmática ao redor dos folículos, com a presença de alta concentração de fibroblastos e fibras de colagénio no estroma ovariano.^{96,97,100}

Aproximadamente 10 a 30% dos casos idiopáticos desta condição têm uma componente genética. Dentro das causas genéticas verificam-se anormalidades cromossómicas, como a Síndrome de Turner e a Trissomia X, ambas associadas à perda precoce de oócitos; mutações genéticas, como os genes NOBOX, FIGLA, FOXL2, BMP15 e MCM8/MCM9 que estão relacionados com falhas na maturação e manutenção dos folículos ovarianos; presença de miRNAs e lncRNAs que regulam processos epigenéticos críticos na função ovariana. Para além do referido, tem-se causas

autoimunes, como condições de ooforite linfocítica associada à doença de Addison, iatrogênicas, como a quimioterapia e radioterapia e o uso prolongado de GnRH, metabólicas e infecciosas, como a tuberculose pélvica e ambientais, como o tabagismo.¹⁰⁰

Potenciais abordagens terapêuticas e alvos farmacológicos no envelhecimento ovariano

O envelhecimento ovariano é um dos primeiros sinais de senescência no organismo feminino, tendo um impacto significativo na saúde reprodutiva e geral das mulheres. Dada a sua importância, várias abordagens terapêuticas e alvos farmacológicos têm sido explorados na medida de retardar este processo e preservar a função ovariana.^{101,102}

- Miméticos da Restrição Calórica
 - Metformina – aumenta os níveis de sirtuína 1 (SIRT1), elevando o número de folículos e diminuindo danos oxidativos e senescência;
 - 2-desoxi-glicose – preserva a fertilidade ao inibir a ativação dos folículos primordiais;
 - Rapamicina – inibe a via de sinalização mTOR, regulando o crescimento, proliferação e ciclo celular e inibe a ativação dos folículos primordiais.
- Ativadores da Telomerase
 - N-acetil-L-cisteína e Resveratrol – reduzem o encurtamento dos telômeros, retardando o envelhecimento ovariano.
- Imunomoduladores
 - Androgénios e glucocorticoides – reduzem os linfócitos e anticorpos relacionados à insuficiência ovariana prematura.
- Regulador Epigenético
 - Resveratrol – ativa a sirtuína 1 (SIRT1) e inibe a via mTOR, aumentando a qualidade dos oócitos e a atividade da telomerase.
- Indutores da Autofagia
 - Melatonina – regula o estresse oxidativo, comprimento dos telômeros e atividade das sirtuínas, prolongando a função ovariana;
 - Resveratrol – induz a biogénese mitocondrial, melhorando a qualidade dos oócitos.

- Antioxidantes

Vitaminas C e E – neutralizam ROS, reduzem a peroxidação lipídica e previnem danos oxidativos nos oócitos;

N-acetil-L-cisteína – reduz o encurtamento dos telómeros e a instabilidade cromossômica, melhorando o desenvolvimento embrionário;

Curcumina – com propriedades anti-inflamatórias, melhora a função da reserva ovariana;

Coenzima Q10 – preserva a função mitocondrial e a fertilidade;

Proantocianidina – mantém o equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose;

Resveratrol – reduz o dano oxidativo;

Quercetina – regula positivamente a expressão de genes relacionados com o estresse.

- Agentes Endócrinos

Melatonina – aumenta os níveis de LH, melhorando a função hipofisária na peri e pós-menopausa;

Leptina – inibe o desenvolvimento folicular precoce, preservando a função ovariana;

Desidroepiandrosterona – promove a foliculogênese e inibe a atresia folicular e danos no DNA;

Hormona do Crescimento – promove o desenvolvimento folicular ao aumentar a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e reduzir o estresse oxidativo;

Terapia de reposição hormonal – alivia os sintomas da perimenopausa e melhora a taxa de gravidez, incluindo terapias de estrogênio e progesterona.

- Outras Abordagens

Tratamento de Oxigênio Hiperbárico – aumenta as concentrações da hormona Anti-Mülleriana e reduz a apoptose nos oócitos;

Vesículas extracelulares derivadas de macrófagos – promovem a foliculogênese.

- Células-Tronco

Células-tronco mesenquimais amnióticas humanas e derivadas da placenta humana – aumentam a contagem folicular e os níveis da hormona *Anti-Mulleriano*;

Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical – quando combinadas com ácido hialurônico, aumentam a viabilidade folicular;

Células-tronco mesenquimais derivadas do sangue menstrual – restauram a função mitocondrial, reduzindo a atresia folicular e melhorando as taxas de formação de blastocistos;

Células progenitoras endoteliais humanas – reduzem as citocinas pró-inflamatórias e aumentam a expressão de genes anti-apoptóticos.

Caracterização molecular e mecanismo de ação do sirolímus

É fundamental compreender o mecanismo de ação do sirolímus, de forma a aplica-lo no atraso do envelhecimento ovariano. O sirolímus, também conhecido como rapamicina, trata-se de um composto natural isolado a partir de uma bactéria de *Streptomyces hygroscopicus*, tendo sido, primeiramente, identificado como um agente antifúngico com potente atividade contra *Candida* e, posteriormente, com propriedades antitumorais, antiproliferativas e imunossupressoras. Estruturalmente, corresponde a uma lactona macrocíclica lipofílica.¹⁰⁵

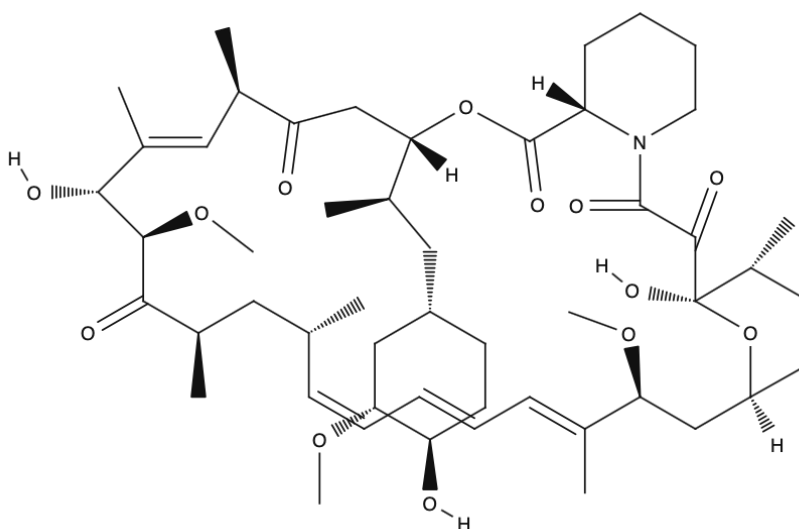


Figura 3. Estrutura química do sirolímus a partir do MolView.

Enquanto imunossupressor e inibidor da via de sinalização do alvo mecânico da rapamicina (mTOR), em Portugal, é indicado na profilaxia da rejeição de órgãos em adultos, mais precisamente, em transplantados renais com um risco imunológico ligeiro a moderado. Além disso, está aconselhado no tratamento de doentes com linfangioleiomiomatose esporádica, que afeta, principalmente, mulheres em idade fértil e é caracterizada pela infiltração do tecido pulmonar, proliferação anormal de células musculares lisas alveolares e destruição cística do parênquima pulmonar.¹⁰³

No que respeita ao mecanismo de ação do sirolímus, este forma um complexo imunossupressor, através da ligação a uma imunofilina, a proteína de ligação FK 12 (FKBP12), e inibe a ativação da via mTOR. O mTOR regula as vias de sinalização envolvidas na sobrevivência celular, tal como a via de sinalização fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K)/Akt. Ao inibir o mTOR leva ao bloqueio de sinais específicos das vias de transdução e à supressão da ativação e proliferação de linfócitos T, através da inibição do sinal intracelular de transdução dependente e independente do cálcio e, com isto, impede-se a progressão da fase G1 para a S do ciclo celular e a produção de anticorpos pelas células B, o que provoca uma imunossupressão, evitando-se a rejeição de transplantes homólogos. Além disso, inibe a produção de determinados fatores de crescimento, comprometendo a angiogénese, proliferação de fibroblastos e permeabilidade vascular. Para além do referido, a ausência dos genes do complexo de esclerose tuberosa (TSC) na linfangioleiomiomatose causa a ativação da via de sinalização mTOR, com consequente aumento da proliferação celular e libertação de fatores de crescimento linfangiogénicos. Aquando da administração do sirolímus verifica-se a inibição da proliferação das células musculares lisas alveolares.^{103,104}

Efetividade, segurança e tolerabilidade do sirolímus

De forma, a compreender esta molécula e a sua eficácia nas condições para que se encontra indicado e, posteriormente, desenvolver-se o seu potencial uso no retardamento do declínio ovariano, o sirolímus demonstrou evidências clínicas como sendo um imunossupressor eficaz em transplantes renais, com uma capacidade significativa de reduzir a incidência da rejeição aguda e mitigar os processos vasculopáticos que levam à nefropatia crónica. Em comparação com outros imunossupressores, como glucocorticóides e inibidores de calcineurina, apresenta um perfil de segurança mais favorável, pela ausência de nefrotoxicidade e baixa incidência de infeções virais que tornam este fármaco uma base sólida para novas estratégias imunossupressoras.¹⁰⁶

No que respeita ao esfeitos adversos, verifica-se, frequentemente, aquando da administração do sirolímus, obstipação, náuseas, cefaleias, edema periférico, dor abdominal, diarreia, mielosupressão, tal como anemia e trombocitopenia, pirexia, hipertensão arterial, hipocaliemia,

hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, artralgia, acne e infecções do trato urinário.¹⁰³

O sirolímus é altamente suscetível a interações medicamentosas devido ao seu metabolismo mediado pela citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e ao transporte pela glicoproteína-P. Os inibidores da CYP3A4, como cetoconazol, voriconazol, diltiazem, verapamilo, fluconazol, ritonavir, claritromicina e ritromicina aumentam a exposição ao mesmo e o risco de toxicidade, enquanto que a rifampicina, fenitoína e hipericão, indutores da CYP3A4, diminuem a sua exposição e, com isto, a sua eficácia terapêutica. No caso da ciclosporina, um substrato da CYP3A4, aumenta-se significativamente a absorção do sirolímus e, em relação ao canabidiol, um inibidor da glicoproteína-P, aumenta-se os níveis sistêmicos do mesmo. O sumo de toranja deve ser evitado, pois interfere com o metabolismo deste fármaco, através da inibição da CYP3A4.¹⁰³

Influência do sirolímus no prolongamento da saúde mediante o atraso do envelhecimento de órgãos

O envelhecimento é definido como o estágio final dos processos biológicos e fisiológicos, caracterizado por um declínio funcional de todos os órgãos, tratando-se de um processo, frequentemente, associado ao surgimento de doenças relacionadas à idade, tais como neurodegeneração, aterosclerose, DMT2, osteoporose e doenças cardiovasculares.¹⁰⁷

Nos últimos anos, o sirolímus tem-se destacado como uma das intervenções mais promissoras no campo da longevidade e do envelhecimento saudável devido, amplamente, à sua capacidade de induzir a autofagia, reduzir o estresse oxidativo e melhorar a função mitocondrial. Esta molécula exerce os seus efeitos antienvelhecimento, principalmente, através da inibição da via mTOR, uma serina/treonina quinase altamente conservada que desempenha um papel central na regulação do crescimento celular e resposta aos nutrientes, sendo constituída por dois complexos, mTORC1 e mTORC2, envolvidos na síntese proteica, autofagia, metabolismo mitocondrial e manutenção das células-tronco. O bloqueio da via mTORC1 tem sido associada à promoção da longevidade, enquanto a inativação da via mTORC2, pode ter efeitos opostos. Ao inibir esta via reduz a tradução de mRNA, ativa a proteína quinase beta-1 da proteína ribossomal S6 (S6K1) e inibe a proteína de ligação ao fator de tradução eucariótica 4E (4E-BP1).^{107,108}

Com isto, o sirolímus revelou eficácia na promoção da autofagia e redução do estresse oxidativo, neuroinflamação e neurodegeneração em distúrbios neurodegenerativos associados ao envelhecimento, como na doença de Alzheimer e de Parkinson. Além disso, demonstrou preservar a reserva ovariana e melhorar a qualidade dos oócitos, inibir a hiperplasia endometrial e prevenir

a atrofia testicular ao aumentar as células germinativas. Adicionalmente, comprovou preservar a morfologia glomerular, reduzir a albuminúria e diminuir a fibrose pulmonar. Ademais confirmou minimizar a degeneração hepática e modular positivamente o microbioma intestinal, reduzindo o estresse oxidativo e melhorando a função mitocondrial. Para além disso, mostrou prevenir a hipertrofia cardíaca e reduzir a inflamação vascular e a aterosclerose, ativando a AMPK. Também provou restaurar a massa óssea e muscular, regulando as ROS e p53. Da mesma forma, manifestou melhorar a sensibilidade à insulina via inibição da mTORC1, no entanto ao interferir com a mTORC2 pode causar intolerância à glicose e hiperglicemia. Por fim, evidenciou aumentar a resposta imunológica, prevenir o envelhecimento cutâneo e promover a regeneração capilar.^{107,108,109}

Impacto do sirolímus no atraso dos processos do envelhecimento ovariano em mulheres com diferentes condições de saúde

Dado que mulheres com diferentes condições de saúde diferem, significativamente, no que diz respeito à capacidade de resposta ovárica, avaliou-se o impacto do sirolímus na maturação *in vitro* de oócitos de mulheres com mais de 35 anos, focando-se na melhoria da qualidade e competência do desenvolvimento dos oócitos.¹¹¹

Com isto, observou-se que o sirolímus, aumentou significativamente a taxa de maturação, ativação partenogenética e clivagem dos mesmos e ainda, reduziu os níveis de ROS e danos no DNA e otimizou o arranjo cromossômico. Além disso, aumentou a taxa de embriões de alta qualidade após a fertilização *in vitro*. Para além do referido, a localização nuclear de Foxo3 nos folículos primordiais tratados demonstrou a manutenção da dormência folicular, essencial para a sustentabilidade da reserva ovariana, através da inibição da via mTORC1, crucial para a ativação folicular, tendo sido demonstrada pela redução da fosforilação de S6K. Com isto, confirma-se que o sirolímus preserva a reserva ovariana ao suprimir a ativação de folículos primordiais, sem comprometer o potencial de desenvolvimento dos oócitos.

Os estudos evidenciaram que, embora o sirolímus tenha demonstrado eficácia na preservação e melhoria da qualidade dos oócitos, a sensibilidade ao tratamento pode variar com a idade, e mais pesquisas são necessárias para otimizar o uso da mesma em contextos clínicos, de forma a prolongar a vida reprodutiva e melhorar os resultados da reprodução assistida em mulheres mais velhas.^{111,112,113}

Expetativas futuras e contribuição do farmacêutico

O envelhecimento ovariano está intrinsecamente relacionado com a redução da fertilidade feminina e o aumento da suscetibilidade a diversas condições patológicas, como doenças cardiovasculares e osteoporose, além de complicações obstétricas em gestações tardias. Assim, estratégias voltadas para este atraso do envelhecimento ganham relevância no cenário científico atual, procurando prolongar a janela de capacidade reprodutiva e melhorar a qualidade dos oócitos em mulheres maduras.

Entre os principais mecanismos celulares envolvidos no envelhecimento ovariano, destaca-se a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, que regula a ativação e o crescimento dos folículos primordiais, sendo que a inibição da via mTORC1, utilizando agentes como o sirolímus, pode preservar a reserva folicular ao suprimir a ativação prematura de folículos primordiais, mantendo-os num estado de dormência. A suplementação, bem como o consumo de alimentos ricos em compostos antioxidantes, tem mostrado efeitos positivos na redução dos níveis de ROS e na melhoria da função ovariana. A exposição a desreguladores endócrinos, como bisfenol A e ftalatos, altera a sinalização hormonal e promove a ativação prematura de folículos primordiais. Em termos de abordagens clínicas, a criopreservação de oócitos e tecidos ovarianos, maturação *in vitro* e o uso de terapias com células-tronco, têm sido exploradas como possíveis alternativas para melhorar a qualidade dos oócitos em mulheres mais velhas.

O papel do farmacêutico no contexto do envelhecimento ovariano é multifacetado, envolvendo não apenas a prescrição e orientação sobre o uso de agentes farmacológicos que possam retardar o processo de envelhecimento, mas também a promoção de intervenções baseadas em evidências científicas para mitigar os fatores ambientais que aceleram a senescência ovariana.

Conclusão global

O estágio curricular representa uma etapa fundamental na formação de qualquer estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, servindo como um momento decisivo para consolidar o conhecimento adquirido ao longo do curso e aplicá-lo na prática profissional. Durante este período, tive a oportunidade de estimular a minha curiosidade científica, desenvolver um discurso promotor de saúde, adquirir novas competências e estabelecer uma relação mais próxima com profissionais da área, entidades e utentes. De facto, foi uma experiência essencial para o meu crescimento pessoal, além de me ter fornecido várias ferramentas para saber como agir em cada situação.

No contexto da farmácia comunitária, um suporte fundamental para o Sistema Nacional de Saúde em Portugal e um pilar de proximidade e confiança, entendi a dimensão da influência do farmacêutico na saúde e bem-estar da comunidade e da exigência da profissão, através do conhecimento profundo do circuito dos medicamentos e das patologias que afetam a população, permitindo oferecer o melhor aconselhamento possível. A promoção do uso consciente e responsável dos medicamentos é uma das funções mais relevantes do farmacêutico, garantindo que os utentes compreendam e sigam corretamente as terapias prescritas, contribuindo, assim, para o aumento da literacia em saúde da comunidade em geral. Com isto, ser farmacêutico é ter resiliência e adaptabilidade, sendo este o elo vital entre o utente e o restante sistema de saúde e uma referência tanto para os pacientes quanto para outros profissionais.

Adicionalmente, no decorrer do estágio, também fui capaz de desenvolver projetos e participar em atividades de investigação, fundamentais para aprofundar temáticas relevantes tanto para o setor farmacêutico quanto para a área da saúde em geral.

Em suma, o estágio curricular não só me proporcionou uma capacidade de adaptação e dedicação ao bem-estar coletivo e um crescimento profissional significativo, como também me preparou para enfrentar os desafios do exercício da profissão farmacêutica de maneira mais confiante e competente.

Enquanto cidadã, profissional de saúde e Mestre em Ciências Farmacêuticas considero esta fase como parte essencial da formação de qualquer futuro farmacêutico.

Bibliografia

1. Santos, H; Cunha, I; Coelho, P; Cruz, P; Botelho, R; Faria, G; Marques, C & Gomes, Adelina. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3rd edition, Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009, p.53. [Online] Available from Ordem dos Farmacêuticos: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_p_ara_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf [Acedido a 10 fev 2024].
2. Ordem dos Farmacêuticos. Uso do Medicamento - Somos Todos Responsáveis. 2024. [Online] Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/srsra/uso-responsavel-do-medicamento/> [Acedido a 11 fev 2024].
3. Lewis LD. The interconnected causes and consequences of sleep in the brain. Science. 2021 Oct 29;374(6567):564–8.
4. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients [Internet]. 2021 Sep 30;13(10):3480. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538349/>
5. Serviço Nacional de Saúde (SNS24). Saúde da Criança: Sono na Criança. 2024. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-crianca/sono-na-crianca/#quantas-horas-devem-dormir-as-criancas>. [Acedido a 2 mar 2024].
6. Scammell TE. Overview of Sleep. The Journal of Clinical Psychiatry. 2015 May 27;76(05):e13–3.
7. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and epilepsy: A focused review of pathophysiology, clinical syndromes, comorbidities and therapy. Neurotherapeutics. 2021; 18(1): 170-180. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01021-w>
8. Ordway MR, Logan S, Sutton EH. Sleep Deficiency in Young Children. Clinics in Chest Medicine. 2022 Jun;43(2):229–37.
9. Picard-Deland C, Konkoly K, Raider R, Paller KA, Nielsen T, Pigeon WR, et al. The memory sources of dreams: serial awakenings across sleep stages and time of night. Sleep. 2022 Dec 3;46(4).
10. Eugene AR, Masiak J. The Neuroprotective Aspects of Sleep. MEDtube science [Internet]. 2015 Nov 18;3(1):35–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651462/>

11. St-Onge MP, Cherta-Murillo A, Darimont C, Mantantzis K, Martin FP, Owen L. The interrelationship between sleep, diet, and glucose metabolism. *Sleep Medicine Reviews*. 2023 Apr;69:101788.
12. Ordway MR, Logan S, Sutton EH. Sleep Deficiency in Young Children. *Clinics in Chest Medicine*. 2022 Jun;43(2):229–37.
13. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018 Dec 8;14(2):88–98.
14. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018 Aug;392(10148):637–49.
15. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D’Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism* [Internet]. 2019 Dec;30:72–130. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812410/>
16. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007 Oct;87(4):1409–39.
17. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Apr 3;11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145895/>
18. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 8 abr 2024].
19. MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, Salapatek AMF, Light PE, Wheeler MB. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*. 2002 Dec 1;51(Supplement 3):S434–42.
20. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2021 Mar;Volume 13:53–60.
21. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mysimba-eparproduct-information_pt.pdf [Acedido a 9 abr 2024].
22. Naltrexone [Internet]. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00704> [Acedido a 9 abr 2024].
23. Singh D, Saadabadi A. Naltrexone [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534811/> [Acedido a 9 abr 2024].

24. Bupropion [Internet]. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156> [Acedido a 9 abr 2024].
25. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/> [Acedido a 10 abr 2024].
26. European Medicines Agency (EMA). Mysimba: EPAR - Summary for the Public. 2015. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mysimba-epar-summary-public_en.pdf. [Acedido a 10 abr 2024].
27. INFARMED. Medicamentos manipulados [Internet]. www.infarmed.pt. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> [Acedido a 2 mai 2024].
28. Arif T. Salicylic Acid as a Peeling agent: a Comprehensive Review. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology [Internet]. 2015 Aug;8(2015):455–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554394/>
29. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. Dermatology and Therapy. 2021 Oct 1;11(6):1905–15.
30. Cicalău GIP, Groza) FM, Mandal AK, Ganea M, Scrobota I, Ciavoi G, et al. Formulation and Characterization of Hydrophilic Ointment Bases with Carvacrol and Magnolol for Periodontal Application. Pharmacophore. 2022;13(2):26–32.
31. Ordem dos Farmacêuticos. Boletim do CIM Out-Dez 2017. *Boletim do CIM*. 2017; (Out-Dez): 1-8. Available online: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-out-dez-2017/>. [Acedido a 8 jun 2024].
32. National Eye Institute (NEI). Dry Eye. NEI. 2023. Available online: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/dry-eye>. [Acedido a 8 jun 2024].
33. The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). The Ocular Surface [Internet]. 2007 Apr;5(2):75–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508116/>
34. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012;31(5):472-8.

35. Kashkouli MB, Pakdel F, Amani A, Asefi M, Aghai GH, Falavarjani KG. A Modified Schirmer Test in Dry Eye and Normal Subjects: Open Versus Closed Eye and 1-Minute Versus 5-Minute Tests. *Cornea*. 2010 Apr;29(4):384–7.
36. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry Eye as a Mucosal Autoimmune Disease. *International Reviews of Immunology*. 2013 Jan 13;32(1):19–41.
37. Esmaeli B, Harvey JT, Hewlett B. Immunohistochemical evidence for estrogen receptors in meibomian glands. *Ophthalmology*. 2000 Jan;107(1):180–4.
38. Sriprasert I, Warren DW, Mircheff AK, Stanczyk FZ. Dry eye in postmenopausal women. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):343–51.
39. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental Eye Research*. 2004 Mar;78(3):409–16.
40. NAKAMORI K, ODAWARA M, NAKAJIMA T, MIZUTANI T, TSUBOTA K. Blinking Is Controlled Primarily by Ocular Surface Conditions. *American Journal of Ophthalmology*. 1997 Jul;124(1):24–30.
41. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2005 Mar 1;139(3):498–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767060/>
42. Clayton JA. Dry Eye. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jun 7;378(23):2212–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874529/>
43. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The Role of Medications in Causing Dry Eye. *Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2012;2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459228/>
44. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: Problems and solutions. *Eye* [Internet]. 2021 Jul 14;36:1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01668-x>
45. Dutot M, Pouzaud F, Larosche I, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Rat P. Fluoroquinolone Eye Drop–Induced Cytotoxicity: Role of Preservative in P2X7 Cell Death Receptor Activation and Apoptosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006 Jul 1;47(7):2812.
46. Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013 Oct 3;22(12):1581–601.
47. Perry HD. Evaluation of Topical Cyclosporine for the Treatment of Dry Eye Disease. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Aug 11;126(8):1046.

48. Lee H, Kim SM, Choi S, Seo KY, Kim EK, Kim T. Effect of diquafosol three per cent ophthalmic solution on tear film and corneal aberrations after cataract surgery. *Clinical and Experimental Optometry*. 2017 Feb 21;100(6):590–4.
49. Barabino S, Horwath-Winter J, Messmer EM, Rolando M, Aragona P, Kinoshita S. The role of systemic and topical fatty acids for dry eye treatment. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017 Nov;61:23–34.
50. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Bernabei F, Roda M, Taroni L, et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cornea* [Internet]. 2019 May 1;38(5):565–73. Available from: https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2019/05000/Efficacy_of_Omega_3_Fatty_Acid_Supplementation_for.7.aspx
51. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry Eye and Dry Mouth in the Elderly. *Archives of Internal Medicine*. 1999 Jun 28;159(12):1359.
52. Medication review and medicines use review A toolkit for pharmacists [Internet]. 2022. Available from: <https://www.fip.org/file/5100>
53. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Lasix 40 mg®.
54. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Tenossis 150 mg + 22400 U.I.®.
55. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Aspirina GR 100 mg®.
56. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Edarbi 40 mg®.
57. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Nebilet 5 mg®.
58. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Bromazepam Pharmakern 1,5 mg®.
59. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Zilpen 75 mg + 650 mg®.
60. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Omeprazol Sandoz 20 mg®.
61. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Rozetin 20 mg + 10 mg®.
62. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Metformina Rathipharm 850 mg®.
63. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Fluoxetina Azevedos 20 mg®.
64. INFARMED. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Triticum AC 150 mg®.
65. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017 Jun 29;8(9):273–97.
66. Seara.com. Quais as precauções necessárias na descontinuação dos inibidores da bomba de protões? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. Available from:

- <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-as-precaucoes-necessarias-na-descontinuacao-dos-inibidores-da-bomba-de-protoes/>
67. Gress T, Miller M, Meadows C, Neitch SM. Benzodiazepine overuse in elders: Defining the problem and potential solutions. *Cureus*. 2020 Oct 19;12(10).
 68. Drug Interaction Checker. Drugs.com. [Online] Disponível em https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=243-3224,3302-0,4249-0,1115-0,1146-0,1308-0,1573-0,2788-0,1750-0,11-2744,2221-0,2228-0,646-5790
 69. Ordem dos Farmacêuticos. Norma PIM (Preparações Individualizadas Manipuladas). Ordem dos Farmacêuticos (Portugal). 2018;30:1-31. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf.
 70. Goyal, R., Jialal, I., & Singhal, M. (2023, June 23). *Type 2 Diabetes*. National Center for Biotechnology Information; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
 71. *Alzheimer's Disease Fact Sheet*. (2023, April 5). National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/alzheimers-disease-fact-sheet#changes>
 72. Kumar, A., Tsao, J. W., Sidhu, J., & Goyal, A. (2022, June 5). *Alzheimer Disease*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
 73. Yarns, B. C., Holiday, K. A., Carlson, D. M., Cosgrove, C. K., & Melrose, R. J. (2022). Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *The Psychiatric Clinics of North America*, 45(4), 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.003>
 74. *Alzheimer Disease - Neurologic Disorders*. (n.d.). MSD Manual Professional Edition. https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia/alzheimer-disease#Etiology_v8417853
 75. National Institute on Aging. (2022). *What Are the Signs of Alzheimer's Disease?* National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease>
 76. National library of medicine. (2017, June 29). *Non-drug interventions for Alzheimer's disease*. Nih.gov; Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279355/>
 77. *How Is Alzheimer's Disease Treated?* (n.d.). National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated#caution>

78. National Institute on Aging. (2023, September 12). *How is alzheimer's disease treated?* National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated>
79. Alzheimer's Association. (2019). *Medications for Memory*. Alzheimer's Association. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory>
80. *Donanemab*. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16647>
81. *Lecanemab*. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB14580>
82. Drugbank. (2005). *Rivastigmine*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00989>
83. drugbank. (2005, June 13). *Galantamine*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00674>
84. Drugbank. (2005, June 13). *Donepezil*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00843>
85. Drugbank. (n.d.). *Memantine*. Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01043>
86. *Brexiprazole*. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09128>
87. *Suvorexant*. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09034>
88. Kommu, S., & Whitfield, P. (2024, February 11). *Semaglutide*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/>
89. Mahapatra, M. K., Karuppasamy, M., & Sahoo, B. M. (2022). Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(3). <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09699-1>
90. *ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO*. (n.d.). https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
91. Wang, Y., Hu, H., Liu, X., & Guo, X. (2023). Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: Pathophysiological links between AD and glucose metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1138499>
92. Meca, A. D., Boboc, I. K. S., Mititelu-Tartau, L., & Bogdan, M. (2024). Unlocking the Potential: Semaglutide's Impact on Alzheimer's and Parkinson's Disease in Animal Models. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(6), 5929–5949. <https://doi.org/10.3390/cimb46060354>
93. Mahapatra, M. K., Karuppasamy, M., & Sahoo, B. M. (2022). Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic

- Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharmaceutical Research*, 39(6), 1233–1248. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03302-1>
94. Evanthia Gouveri, Popovic, D. S., & Nikolaos Papanas. (2023). Potential New Therapeutic Implications of Semaglutide: New Colours of the Rainbow? *Diabetes Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01506-1>
 95. Wang, Z., Li, X., Siew Yeen Chai, Li, W., Li, S., Hou, M., Li, J., Ye, Y. X., Cai, H.-Y., Hölscher, C., & Wu, M. (2023). Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology*, 240, 109716–109716. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109716>
 96. Wu, J., Liu, Y., Song, Y., Wang, L., Ai, J., & Li, K. (2022). Aging conundrum: A perspective for ovarian aging. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.952471>
 97. Park, S. U., Walsh, L., & Berkowitz, K. M. (2021). Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*, 162(2), R19–R33. <https://doi.org/10.1530/rep-21-0022>
 98. Wang, X., Wang, L., & Xiang, W. (2023). Mechanisms of ovarian aging in women: a review. *Journal of Ovarian Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01151-z>
 99. Li, C.-J., Lin, L.-T., Tsai, H.-W., Chern, C.-U., Wen, Z.-H., Wang, P.-H., & Tsui, K.-H. (2021). The Molecular Regulation in the Pathophysiology in Ovarian Aging. *Aging and Disease*, 12(3), 934. <https://doi.org/10.14336/ad.2020.1113>
 100. Chon, S. J., Umair, Z., & Yoon, M.-S. (2021). Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9(9), 672890. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890>
 101. Zhang, J., Chen, Q., Du, D., Wu, T., Wen, J., Wu, M., Zhang, Y., Yan, W., Zhou, S., Li, Y., Jin, Y., Luo, A., & Wang, S. (2019). Can ovarian aging be delayed by pharmacological strategies? *Aging (Albany NY)*, 11(2), 817–832. <https://doi.org/10.18632/aging.101784>
 102. Konstantinos Valtetsiotis, Georgios Valsamakis, Evangelia Charmandari, & Vlahos, N. F. (2023). Metabolic Mechanisms and Potential Therapeutic Targets for Prevention of Ovarian Aging: Data from Up-to-Date Experimental Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 9828–9828. <https://doi.org/10.3390/ijms24129828>
 103. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (n.d.). Retrieved August 30, 2024, from https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/rapamune-epar-product-information_pt.pdf
 104. Sirolimus. (n.d.). Go.drugbank.com. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00877>

105. Sehgal, S. N. (2003). Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplantation Proceedings*, 35(3), S7–S14. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(03\)00211-2](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(03)00211-2)
106. Kahan, B. D. (2004, January). Sirolimus: a ten-year perspective. In *Transplantation proceedings* (Vol. 36, No. 1, pp. 71-75). Elsevier.
107. Zhang, Y., Zhang, J., & Wang, S. (2021). The Role of Rapamycin in Healthspan Extension via the Delay of Organ Aging. *Ageing Research Reviews*, 70, 101376. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101376>
108. Selvarani, R., Mohammed, S., & Richardson, A. (2020). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases—past and future. *GeroScience*, 43. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
109. Sharp, Z. D., & Strong, R. (2023). Rapamycin, the only drug that has been consistently demonstrated to increase mammalian longevity. An update. *Experimental Gerontology*, 176, 112166. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112166>
110. Yang, Q., Hu, J., Wang, M., Guo, N., Yang, L., Xi, Q., Zhu, L., & Jin, L. (2022). Rapamycin improves the quality and developmental competence of in vitro matured oocytes in aged mice and humans. *Aging*, 14(22), 9200–9209. <https://doi.org/10.18632/aging.204401>
111. Kordowitzki, P., Hamdi, M., Derevyanko, A., Rizos, D., & Blasco, M. (2020). The effect of rapamycin on bovine oocyte maturation success and metaphase telomere length maintenance. *Aging*, 12(8), 7576–7584. <https://doi.org/10.18632/aging.103126>
112. Yorino Sato, null, & Kawamura, K. (2020). Rapamycin treatment maintains developmental potential of oocytes in mice and follicle reserve in human cortical fragments grafted into immune-deficient mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 504, 110694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110694>
113. Sajad, M., Kumar, R., & Thakur, S. C. (2022). History in Perspective: The prime pathological players and role of phytochemicals in Alzheimer's disease. *IBRO Neuroscience Reports*, 12, 377–389. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.04.009>

Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio curricular na Farmácia São João.

FORMAÇÃO	ENTIDADE FORMADORA	PERÍODO	DATA
Apresentação da gama de produtos anti-Envelhecimento (Endocare®), acne (Biretix®), hiperpigmentação (Neoretin®) e capilares (Cistitone® e KPL®).	Cantabria labs®	15:00 – 16:00	05/02/2024
Apresenção da gama produtos de limpeza, higiene íntima e SI-NAILS®.	ISDIN®	15:00 – 16:00	21/02/2024
Apresentação da gama de produtos: extratores de leite, cuidados de mamilo e biberões e sacos.	Medela®	15:00 – 16:00	22/02/2024
Apresentação da gma de produtos oncológicos (SATIVA®) e dermatológicos.	CosmeClinik®	15:00 – 16:00	08/03/2024
Apresentação da gama de produtos de suplementos alimentares e dispositivos médicos.	Tecnilor®	15:00 – 17:00	18/03/2024
Apresentação da gama de produtos dermatológicos.	SkinCeuticals®	15:00 – 16:00	26/03/2024
Apresenção da gama de produtos solares.	ISDIN®	15:00 – 16:00	03/04/2024
Apresentação de produtos de contraceção de emergência e higiene íntima, como ellaOne® e Lactacyd®.	Laboratórios Pharma	15:00 – 16:00	15/04/2024
Apresentação da gama de produtos de suplementos alimentares e anti-hemorroidários.	JABA®	15:00 – 16:00	30/04/2024
Apresentação da gama de produtos de higiene e hidratação do bebé, saúde digestiva e anti-inflamatórios.	Laboratórios Medinfar	15:00 – 16:00	13/05/2024
Apresentação da gama de produtos dermatológicos.	SkinCeuticals®	15:00 – 16:00	15/05/2024
Apresentação da gama de produtos oftálmicos para a saúde ocular HYLO®.	Laboratórios URSAPHARM	15:00 – 16:00	03/06/2024
Apresentação da gama de produtos de suplementos alimentares.	Laboratórios Pharma Nord	15:00 – 16:00	06/06/2024
Apresentação da gama de produtos para obstipação, hemorróidas, congestão nasal, síndrome do intestino irritável e refluxo gastrointestinal.	Laboratórios Aboca	15:00 – 16:00	21/06/2024
Apresentação da gama de produtos oftálmicos para a saúde ocular.	Laboratórios Brill Pharma	15:00 – 16:00	25/06/2024
Apresentação da gama de produtos para saúde capilar (Ecophane®) e no tratamento de micoses (Mycogel®)	Laboratórios Bailleul	15:00 – 16:00	28/06/2024

Anexo 2. Formação “A Influência do Sono na Infância” apresentado na Escola EB1/PE e Creche Eng. Luís Santos Costa.

INFLUÊNCIA DO SONO NA INFÂNCIA

DORMIR bem para crescer SAUDÁVEL

Dra. Ana Catarina Viveiros Borges



PORTO
FARMÁCIA SÃO JOÃO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

5 de março de 2024

QUANTIDADE DE SONO?

Melatonina – hormona produzida no cérebro que regula o ciclo circadiano (estimula e mantém o sono).



Idade da Criança	Número de Horas de Sono
Dos 3 aos 5 anos	10 a 13 horas
Dos 6 aos 13 anos	9 a 11 horas

Tabela 1. Horas necessárias de sono das crianças.

M. Tabea, S. Rodrigues, M. Varela, A. Rodriguez-Cabro, A. Bouzada, S. Otero, A. Sedes, I. Álvarez, R. Pate, M. Pérez-Fernández. Post-COVID-19 symptoms in healthcare workers: A multicenter study. J Infect. 2021; 83(5): 599-599. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34844482/>.
Serviço Nacional de Saúde (SNS). Saúde da Criança: Sono na Criança. 2024. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-crianca/sono-na-crianca/quantas-horas-devem-dormir-as-criancas>. (Acedido a 2 mar 2024).

ÍNDICE

1. QUEM É O FARMACÊUTICO?
2. O QUE É O SONO?
3. QUANTIDADE DE SONO?
4. ETAPAS DO SONO?
5. IMPORTÂNCIA DO SONO?
6. HÁBITOS DE SONO SAUDÁVEIS?
7. CONSEQUÊNCIAS DA FALTA DE SONO?
8. VERDADE OU MITO?

ETAPAS DO SONO?

O sono é um processo não uniforme, organizado em várias fases.

Originam ciclos que se podem repetir 4 a 6 vezes por noite.

Cada ciclo de sono divide-se em:

- ✓ Sono não REM (estágio 1, 2, 3)
- ✓ Sono REM.

NREM	REM
Estágio 1: Sono leve	Sono restaurador, onde os sonhos acontecem.
Estágio 2: Transição do sono para a vigília	
Estágio 3: Sono profundo com recuperação fisiológica	

Tabela 2. Fases do sono.

C.M. Shapiro, J.L. Anderson, M. Kline. Positive Airway Pressure (PAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Compliance and Outcomes. Indian J Med. Res. 2010; 131: 244-255. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035184/>.
E.J. Kremer, S. Nath, J. Puder. Harnessing Viral Vectors for Neurological Disease Gene Therapy. Neurotherapeutics. 2024; 1264-1300. Available online: Neurotherapeutics Journal. [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)01588-1/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)01588-1/fulltext)

Quem é o farmacêutico?

Profissional de saúde.

Especialista do medicamento.

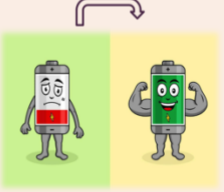
Assegura o uso correto e seguro dos medicamentos.



Ordem dos Farmacêuticos. Uso do Medicamento - Somos Todos Responsáveis. 2024. [Online] Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/area/uso-responsavel-do-medicamento/>. (Acedido a 11 fev 2024).

IMPORTÂNCIA DO SONO?

- ✓ Recuperação de energia;
- ✓ Desempenho cognitivo;
- ✓ Produção da hormona do crescimento;
- ✓ Desenvolvimento neurológico e do sistema imunitário;
- ✓ Redução das flutuações de humor e bem-estar emocional.



J. Moscatelli, J. Reinberg, A. Ricci, M. Wolinetti, M. Chaudhry, J. Martins, A. Carvalho, R. M. de Oliveira. Tapering Immunosuppression After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Liver Transpl. 2022; 28(6): 962-971. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659021/>.

O QUE É O SONO?

O sono trata-se de um estado cíclico e complexo.

Processo natural do organismo, fundamental para reparar e manter o equilíbrio entre a mente e do corpo.

SONO REGULAR FUTURO SAUDÁVEL



X. Wang, H. Xu, J. Jiang, A. Jin, Y. Wang, L. Cao, Y. Wu, X. Liu, Z. Zhu, H. Wang. Post-acute sequelae of COVID-19 and the cardiovascular system: Emerging evidence and new directions. Front. Cardiovasc. Med. 2022; 9: 873864. Available online: PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8815279/>.

HÁBITOS DE SONO SAUDÁVEIS?

- Ter um horário regular do sono? ✓
- Consumir alimentos ou bebidas estimulantes à noite? ✗
- Ingerir excesso de líquidos antes de deitar? ✗
- Praticar atividade física? ✓
- Dormir num ambiente calmo, sem luz e ruído? ✓
- Adormecer a utilizar equipamentos eletrónicos? ✗



J. Moscatelli, J. Reinberg, A. Ricci, M. Wolinetti, M. Chaudhry, J. Martins, A. Carvalho, R. M. de Oliveira. Tapering Immunosuppression After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Liver Transpl. 2022; 28(6): 962-971. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659021/>.

CONSEQUÊNCIAS DA FALTA DE SONO?

- ✓ Problemas cardíacos
- ✓ Excesso de peso
- ✓ Cansaço/ sonolência
- ✓ Mau desempenho
- ✓ Irritabilidade
- ✓ Afetação do crescimento
- ✓ Distração
- ✓ Maior suscetibilidade a infeções

J. Mascarelli, L. Reinberg, A. Ricci, M. Wolinski, M. Chaudhry, I. Martins, A. Carvalho, R. M. de Oliveira. Tapering Immunosuppression After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transpl.* 2022; 28(6): 962-971. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659021/>

02

Todas as pessoas têm sonhos coloridos.

Mito!



13

VERDADE OU MITO?

Cerca de 12% da população tem sonhos a preto e branco.



Este facto deve-se às experiências visuais e culturais. Por exemplo, antigamente como a televisão era a preto e branco existia uma maior percentagem de pessoas a sonhar a preto e branco.

J. Patel, D. Dey, A. Ghosh, M. Sinha. Impact of COVID-19 on the Mental Health of Healthcare Workers in India: A Cross-Sectional Study. *J. Glob. Health.* 2023; 13: 04053. Available online: PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909105/>

14

01

A maioria das pessoas sonha.

Verdade!



11

03

O nosso cérebro desliga durante o sono.

Mito!



15

O sonho é uma experiência universal e subjetiva, relacionada com o processamento de informações, memórias e fatores emocionais.



A capacidade de recordar os sonhos varia e depende do momento do despertar e da qualidade do sono e, ainda, do estilo de vida, saúde, privação de sono ou administração de medicamentos.

J. Patel, D. Dey, A. Ghosh, M. Sinha. Impact of COVID-19 on the Mental Health of Healthcare Workers in India: A Cross-Sectional Study. *J. Glob. Health.* 2023; 13: 04053. Available online: PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909105/>

12



Enquanto dormimos, o cérebro está envolvido numa série de atividades:

1. Consolidação da memória;
2. Libertação de toxinas;
3. Renovação celular;
4. Regulação do humor e do sistema imunitário.

S. Bhutta, M. de Souza, P. Bhutta, A. Ghani. Early Skin-to-Skin Contact for Mothers and Their Healthy Newborn Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD003113. Available online: PubMed Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011461/>

16

04

Alimentos açucarados antes de dormir dificultam o sono.

Verdade!



17

O SONO É O TEU SUPERPODER!



SE DORMIRES BEM SERÁS UM SUPER-HERÓI NA ESCOLA, NO DESPORTO E NA VIDA!

21

Pico de glicose – aumento de energia



Libertação de adrenalina – aumenta o estado de alerta



Desconforto gastrointestinal



Perturbação no ritmo natural do sono



18

T. Han, Z. Li, Y. Chen, L. Zhang, J. Zhao. Efficacy of Remote Ischemic Conditioning in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. Stroke. 2023; 54(7): 2054-2063. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756128/>

OBRIGADA!

Dúvidas? – vborges.ana@gmail.com



FEUP PORTO
FARMÁCIA
SÃO JOÃO
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
5 de março de 2024

22

05

Existem rotinas que ajudam as crianças a dormirem melhor.

Verdade!



19

Tomar um banho morno.



Ler um livro.



Realizar exercícios de respiração.



Ouvir música suave ou sons da natureza.



20

R. K. Tohme, T. McDonald, J. L. Rodgers, D. E. Goodwin, S. N. Shum. Global Incidence and Outcomes of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mycoses. 2022; 65(7): 742-756. Available online: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659021/>

Anexo 3. Ficha de preparação do manipulado de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila e respetivo rótulo.



Farmácia Portela

Data: 09/05/2024

FICHA DE PREPARAÇÃO

MEDICAMENTO: Ácido salicílico a 3% e ureia a 30% em pomada hidrófila

Lote: 12370

Quantidade a preparar: 80g

FÓRMULA

Matéria-prima	Lote	Origem	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do operador
Ácido salicílico	210217-P-4	Acofarma	2,4g	2,43g	
Ureia	0120851	Guinama	24g	24,21g	
Água	101CC174DC	Dimor	12g	12,10g	
Pomada hidrófila	240501129	Guinama	qbp 80g	41,26g	
Rubrica do operador			Rubrica do supervisor		

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO			Rubrica do operador
Pesar a pomada hidrófila.			
Pesar ácido salicílico.			
Pesar a água.			
Pesar a ureia e dissolver em água.			
Misturar a solução de ureia e o ácido salicílico no unguator (alta rotação e mais tempo).			
Rubrica do operador		Rubrica do supervisor	

Controlo de qualidade		Especificações	Resultados		Rubrica Operador
			Conforme	Não conforme	
Carateres organoléticos	Aspeto	Homogéneo	☒	☐	
	Cor	Branca	☒	☐	
Volume final		80g	☒	☐	
Rubrica do supervisor					

Embalagem	Rotulagem
Embalagem Airless 100 g	FARMÁCIA PORTELA Dr. Tec. Dra. Maria da Graça B. P. Camarinha R. Marquês Sá da Bandeira 238, 4400-217 V. N. de Gaia - Telef. 223750719 - lab@farmaciaportela.com Lote: 12370 Data de preparação: 09/07/2024 Usar até: 13/08/2024 Preço: 33,04€ CNP: 7887798 Utente: [redacted] Médico: [redacted] Creme de ácido salicílico a 3% e ureia a 30% USO EXTERNO Medicamento manipulado Quantidade dispensada: 80g Uso tópico
Rubrica do supervisor	

Preço	33.04€
Identificação do doente	[redacted]
Prescritor	[redacted]

Autorização de libertação do lote do Medicamento manipulado para dispensa ao utente	Data
[redacted]	09/05/2024

Anexo 4. Consulta farmacêutica no âmbito da medição do grau de hidratação ocular.

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA XEROFTALMIA

IDENTIFICAÇÃO PESSOAL

NOME DO UTENTE _____

GÉNERO _____

IDADE _____

REGIME FARMACOTERAPÊUTICO

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA	PERSPETIVA DE SEGURANÇA E EFICÁCIA
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

DATA _____



ESTRADA DA CIRCUNVALAÇÃO N.º7698,
4200-162 PORTO

221 107 612

FARMACIASAOJOAO@BANDEIRAPINTOE
CAMARINHA.COM

00:00 ÀS 24:00

FARMÁCIA
SÃO JOÃO
24H TODOS OS DIAS

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA XEROFTALMIA

HISTORIAL CLÍNICO

PROBLEMAS DE SAÚDE _____

AValiação DO GRAU DE HIDRATAÇÃO OCULAR

REALIZA ATUALMENTE ALGUM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO OU NÃO PARA A XEROFTALMIA?

SIM ☐ NÃO ☐

MANIFESTA ALGUM DESTES SINTOMAS?

PRODUÇÃO EM DEMASIA DE LÁGRIMA ☐	SENSAÇÃO DE OLHO SECO ☐	VISÃO TURVA ☐
SENSIBILIDADE À LUZ ☐	PRURIDO OCULAR ☐	IRRITAÇÃO OCULAR ☐



INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA XEROFTALMIA



AVALIAÇÃO DO GRAU DE HIDRATAÇÃO OCULAR

QUANTAS HORAS POR DIA FICA EXPOSTO À LUZ DOS ECRÃS?

< 1 HORA

☐

2 A 8 HORAS

☐

> 8 HORAS

☐

UTILIZA ALGUM COLÍRIO HIDRATANTE OCULAR?

SIM

☐

NÃO

☐

UTILIZA LENTES DE CONTACTO?

SIM

☐

NÃO

☐

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA XEROFTALMIA



INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

RESULTADO DO TESTE DE SCHIRMER

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS E NÃO FARMACOLÓGICAS

FARMACÊUTICO/A

Anexo 5. Modelo de entrevista farmacêutica da revisão de um regime farmacoterapêutico.

A entrevista iniciou-se com a minha identificação, enquanto aluna estagiária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto, esclarecendo o objetivo da mesma ser a administração correta dos fármacos e o cumprimento terapêutico, assegurando o bem-estar dos utentes. É de realçar que todas as questões foram colocadas de modo informal e adaptadas à literacia dos doentes, de forma a estabelecer uma conversa dinâmica e interativa com os mesmos. Após observar os sacos que continham a medicação que os pacientes administravam habitualmente, partiu-se da caracterização dos pacientes, como os seus nomes e idades, seguida da execução da medição dos parâmetros como a altura, peso e IMC.

No que respeita aos hábitos diários dos pacientes, constatou-se serem pessoas moderadamente ativas e autónomas, com algumas cefaleias moderadas, sem vícios, pois não consumiam álcool nem fumavam, praticavam uma dieta equilibrada e com grande consumo de líquidos, não possuíam quaisquer alergias a alimentos ou medicamentos ou restrições alimentares e tinham dificuldades em dormir e manter o sono. Quanto aos seus estados de saúde declararam ter sido diagnosticados com colesterol, diabetes, hipertensão e ansiedade e que apenas frequentavam consultas de rotina duas vezes por ano e, ainda que mediam os diabetes e a tensão arterial uma vez por semana. Destacou-se também o facto de terem esquecimentos recorrentes e acabarem por não administrar a medicação diária.

Por fim, seguiram-se questões acerca dos fármacos prescritos pelo médico de família, como quando tinham iniciado a terapêutica, qual o objetivo dos mesmos e como os administravam, os quais se demonstraram confusos e esquecidos relativamente à posologia.

Anexo 6. Tabela relativa à revisão de um regime farmacoterapêutico.

Nome Comercial do Fármaco	Substância Ativa	Indicações Terapêuticas	Forma Farmacêutica	Dosagem	Posologia	Motivo da toma	Prescritor
Lasix®	Furosemida	Tratamento de edemas de origem cardíaca, hepática e renal. Hipertensão arterial.	Comprimido	40 mg	½ comprimido por dia, de manhã	“tensões”	Médico de Família
Tenosiss®	Ácido Ibandrónico + Colecalciferol	Terapia de substituição no tratamento da osteoporose pós-menopáusia em mulheres com risco de deficiência de vitamina D e fraturas.	Comprimido revestido por película	150 mg + 22400 U.I.	1 comprimido por mês em jejum	“ossos”	Médico de Família
Edarbi®	Azilsartan medoxomilo	Hipertensão essencial.	Comprimido	40 mg	1 comprimido por dia, de manhã	“tensões”	Médico de Família
Aspirina GR 100 mg®	Ácido acetilsalicílico	Inibição da agregação plaquetária.	Comprimido gastrorresistente	100 mg	1 comprimido por dia, ao almoço	“entupimento das artérias”	Médico de Família
Nebilet®	Nebivolol	Hipertensão essencial.	Comprimido	5 mg	1 comprimido por dia, ao jantar	“tensões”	Médico de família
Bromazepam®	Bromazepam	Ansiedade e tensão relacionadas com a Síndrome de Ansiedade.	Cápsula	1,5 mg	1 comprimido por dia, ao deitar	“ansiedade”	Médico de Família
Zilpen®	Cloridrato de tramadol e paracetamol	Tratamento da dor moderada a intensa.	Comprimido	75 mg + 650 mg	1 comprimido em SOS	“dores”	Médico de Família
Omeprazol®	Omeprazol	Úlceras duodenais e gástricas associadas aos AINEs; Úlcera	Cápsula gastrorresistente	20 mg	1 comprimido por dia, em jejum	“estômago”	Médico de Família

		péptica em combinação com antibióticos, da erradicação da <i>Helicobacter Pylori</i> ; esofagite de refluxo; doença de refluxo gastroesofágico e Síndrome de Zollinger-Ellison.					
Rozetin®	Rosuvastatina + Ezetimiba	Hipercolesterolemia primária e familiar Homozigótica.	Comprimido revestido por película	20 mg + 10 mg	1 comprimido por dia, ao jantar	“colesterol”	Médico de Família
Metformina®	Metformina	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.	Comprimido revestido por película	850 mg	2 comprimidos por dia, 1 ao pequeno-almoço e 1 ao jantar	“diabetes”	Médico de Família
Triticum AC®	Trazodona	Transtornos depressivos com ou sem a presença de ansiedade.	Comprimido de libertação modificada	150 mg	1 comprimido por dia, ao jantar	“dormir”	Médico de Família
Fluoxetina®	Fluoxetina	Episódios depressivos major e bulimia nervosa.	Cápsula	20 mg	1 comprimido por dia ao pequeno-almoço	“depressão”	Médico de Família



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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