



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Gabriel José Vieira da Silva

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Gabriel José Vieira da Silva



Farmácia Positiva

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Ana Filipa Pinheiro

Julho de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 24 de Julho de 2025

Gabriel José Vieira da Silva

Resumo

O presente relatório descreve as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizado integralmente em farmácia comunitária. O estágio decorreu na Farmácia Positiva, localizada em Marco de Canaveses, proporcionando uma experiência imersiva em ambiente oficial, com contacto direto com utentes, equipas multidisciplinares e práticas farmacêuticas de base assistencial.

Durante o período de estágio, foram desenvolvidas competências técnicas, científicas e comunicacionais, através da participação em diversas atividades. Entre estas, destaca-se a preparação de um medicamento manipulado — vaselina salicilada a 5%, atividade que permitiu consolidar conhecimentos sobre formulações dermatológicas, boas práticas de preparação e controlo de qualidade oficial. A vertente de promoção da saúde foi igualmente explorada através da realização de uma sessão educativa infantil sobre “A importância da proteção solar”, dirigida a crianças de um ATL local (Malmequer), com o objetivo de sensibilizar para os riscos da exposição solar precoce. Complementarmente, foi também conduzido na farmácia um rastreio de insuficiência venosa, o que permitiu aplicar conhecimentos de fisiopatologia e intervenção precoce em contexto comunitário. Finalmente, foi apresentada à equipa da farmácia uma sessão científica sobre o tema de desenvolvimento: “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”, integrando investigação bibliográfica na vertente prática do estágio.

Numa segunda parte são exploradas duas temáticas com elevado relevo farmacológico e potencial inovador. O Tema 1, intitulado “Ácido Salicílico – o potencial farmacêutico de uma molécula que continua a surpreender”, analisa as aplicações emergentes e os avanços estruturais deste composto clássico, evidenciando o seu perfil *multitarget* e versatilidade terapêutica. Já o Tema 2, “Insulina de toma oral – Um novo horizonte na terapêutica da diabetes mellitus”, aborda os desafios e progressos no desenvolvimento de formulações orais de insulina, focando nas estratégias tecnológicas mais promissoras para ultrapassar as barreiras biológicas à sua absorção.

O conjunto de atividades desenvolvidas permitiu não só consolidar competências essenciais à prática farmacêutica comunitária, como também fomentar o raciocínio clínico, a capacidade de comunicação em saúde e o contacto direto com as necessidades da população.

Agradecimentos

Concluir esta etapa tão marcante na minha vida académica e pessoal seria impossível sem o apoio, a presença e o contributo de tantas pessoas que, de uma forma ou de outra, fizeram parte do meu percurso. Este capítulo chega agora ao fim, mas é apenas mais um passo num caminho repleto de aprendizagens e memórias que guardarei com carinho.

Em primeiro lugar, agradeço à equipa da Farmácia Positiva, local onde realizei o meu estágio curricular. A todas as pessoas que diariamente me acolheram, ensinaram e apoiaram, o meu sincero obrigado. Agradeço de forma especial à diretora técnica, Dr.^a Ana Neves, pela orientação próxima, profissionalismo e disponibilidade incansável. A sua dedicação e paciência foram essenciais para que esta experiência fosse tão enriquecedora, não apenas em termos técnicos e científicos, mas também humanos.

Expresso também a minha gratidão aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que ao longo destes anos me proporcionaram uma formação sólida, abrangente e de elevada exigência, que me permitiu crescer e preparar-me para os desafios da profissão farmacêutica, em especial a Professora Doutora Susana Casal, minha orientadora de estágio, que sempre se demonstrou disponível para me ajudar nesta minha etapa final do curso.

Aos meus colegas de curso, que se tornaram companheiros inseparáveis nesta jornada, deixo uma palavra de apreço e amizade. Partilhámos dias intensos de estudo, ansiedade, trabalho, mas também de muitas risadas, cumplicidade e conquistas partilhadas. Levo comigo as memórias destes anos e o orgulho de ter percorrido este caminho ao vosso lado. Aos meus amigos mais próximos, que estiveram sempre presentes nos momentos bons e menos bons. Obrigado pela compreensão, e pelo apoio incondicional. Vocês são, sem dúvida, uma parte essencial da minha história.

Ao meu círculo familiar, deixo uma palavra de profundo reconhecimento. A vossa paciência, incentivo e amor foram âncoras firmes ao longo deste processo. Um agradecimento especial aos meus pais e irmão, pelo exemplo constante, por todo o sacrifício, apoio emocional e motivação.

Por fim, guardo no coração a certeza de que este percurso não foi feito sozinho. Todos os que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui têm o seu lugar nesta conquista. Muito obrigado. Agora, é tempo de continuar a sonhar.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
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-Atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Preparação de Vaselina Salicilada a 5%.....	4
Atividade 2: Rastreio de Insuficiência Venosa.....	6
Atividade 3: “A importância da proteção solar” - Apresentação em ATL	8
Atividade 4: Formação Interna “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”.....	10
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	12
Tema 1 - Ácido Salicílico – o potencial farmacêutico de uma molécula que continua a surpreender.....	12
Tema 2 - Insulina de toma oral – Um novo horizonte na terapêutica da diabetes mellitus.....	22
Conclusão global.....	32
Bibliografia.....	33
Anexos.....	39

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1 Estrutura química do ácido salicílico	12
Figura 2 Mecanismos moleculares de ação do ácido salicílico	14
Figura 3 Síntese do bakusylan	19
Tabela 1 Atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Positiva	2
Tabela 2 Parâmetros glicêmicos – Placebo vs. ORMD-0801	30
Anexo 1 Rótulo do medicamento manipulado de vaselina salicilada a 5%	39
Anexo 2 Dispositivo médico Pletix®	40
Anexo 3 PowerPoint para a apresentação no ATL	41
Anexo 4 PowerPoint para a formação interna “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”	50

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINE's: anti-inflamatórios não esteroides

ANF: associação nacional das farmácias

AS: ácido salicílico

Bcl-2: *B-cell lymphoma 2* (linfoma de células B 2)

CBPIL: células beta pancreáticas dos ilhéus de Langerhans

COX: ciclooxigenases

CPPs: *cell-penetrating peptides* (peptídeos penetrantes de células)

DM: diabetes mellitus

FcRn: *neonatal Fc receptor* (recetor Fc neonatal)

HbA1c: hemoglobina glicada

HSP70: *heat shock protein 70* (proteína de choque térmico 70)

IGF-1R: *insulin-like growth factor 1 receptor* (recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IL-6: interleucina-6

I κ B- α : inibidor de kappa B alfa

IVC: insuficiência venosa crónica

JNK: *c-Jun N-terminal kinase* (cinase da extremidade N-terminal de c-Jun)

MAPK: proteínas cinases ativadas por mitógenos

NF- κ B: fator nuclear kappa B

NLCs: *nanostuctured lipid carriers* (transportadores lipídicos nanostruturados)

PCR: *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)

PEG: polietilenoglicol

PI3K/Akt: fosfatidilinositol 3-quinase / proteína quinase B

PIP₃: *phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate* (fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfato)

PLGA: poliácido láctico-co-glicólico

ROS: espécies reativas de oxigénio

SA-ILs: *salicylate-based ionic liquids* (líquidos iónicos à base de salicilato)

T2DM: *type 2 diabetes mellitus* (diabetes mellitus tipo 2)

TGI: trato gastrointestinal

TNF- α : factor de necrose tumoral alfa

ZIF-8: *zeolitic imidazolate framework-8* (estrutura imidazólica tipo zeólito-8)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária realizou-se ao longo de seis meses, entre os dias 1 de Fevereiro e 31 de Julho de 2024, na Farmácia Positiva, localizada na Avenida Gago Coutinho, n.º 481-483, 4630-206 Marco de Canaveses. Esta farmácia encontra-se implantada numa zona urbana central da cidade, caracterizada por elevada circulação pedonal e viária, beneficiando da proximidade a serviços de saúde, comércio local, escolas e infraestruturas públicas. A diversidade sociogeográfica da área reflete-se numa população utente variada, predominando adultos e idosos, mas com afluência regular de utentes mais jovens e de visitantes ocasionais.

Integrada na rede das Farmácias Portuguesas, a Farmácia Positiva disponibiliza uma ampla gama de serviços farmacêuticos destinados à promoção da saúde e à monitorização terapêutica.

Durante o estágio, fui acompanhado de forma próxima pela farmacêutica Dr.ª Ana Filipa Pinheiro, que desempenhou a função de monitora de estágio, sob a coordenação da diretora técnica Dr.ª Ana Maria Ramos Neves. A equipa técnica da farmácia era composta por quatro farmacêuticas, uma técnica de farmácia e quatro técnicas auxiliares de farmácia, permitindo uma experiência formativa num contexto profissional multidisciplinar e orientado para a prática colaborativa.

A Farmácia Positiva está aberta todos os dias, entre as 8h30 e as 22h00, o que permite um acompanhamento contínuo da comunidade.

2-Cronograma e sua explicação

Iniciei o estágio curricular a 1 de Fevereiro de 2024, na Farmácia Positiva, tendo começado desde logo o processo de integração com as rotinas internas da farmácia, conforme detalhado na tabela 1.

Tabela 1 - Atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Positiva

Atividades	Fevereiro	Março	Abril	Maior	Junho	Julho
Receção e validação de encomendas						
Armazenamento e Gestão de Stocks						
Apresentação em ATL						
Formações (presenciais e webinars)						
Realização de reservas e encomendas instantâneas						
Atendimento com supervisão						
Atendimento autónomo						
Formação Interna						
Manipulação de medicamentos						
Rastreio de insuficiência venosa						

Numa primeira fase, estive envolvido principalmente nas tarefas de receção e validação de encomendas, bem como no armazenamento e organização de stocks, o que me permitiu adquirir familiaridade com o espaço oficial, o portefólio de produtos e o sistema informático Sifarma 2000. Este contacto inicial revelou-se essencial para o desenvolvimento posterior da atividade ao balcão, tendo-me facultado um conhecimento sólido sobre localizações, marcas e apresentações comerciais.

A par destas tarefas, fui tendo acesso contínuo a formações presenciais e webinars, com especial foco em produtos enquadrados na categoria de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dermocosmética, suplementos alimentares e abordagens terapêuticas sazonais, o que contribuiu para reforçar o meu raciocínio clínico e a capacidade de comunicação farmacêutica com o utente.

A partir de Março, iniciei a participação ativa na realização de reservas e encomendas instantâneas, processo fundamental para a gestão dinâmica de stocks, e passei a acompanhar de forma mais próxima o atendimento farmacêutico, inicialmente sob supervisão direta e, progressivamente, com maior autonomia, iniciando os atendimentos

de forma totalmente autónoma a partir de Abril. Neste contexto, aprimorei competências de aconselhamento, interpretação de receitas e comunicação centrada no utente.

Durante o mês de Abril, colaborei ainda na preparação manipulada de vaselina salicilada a 5%, atividade oficial que me permitiu aplicar conhecimentos de formulação e de boas práticas laboratoriais. No mês seguinte, participei num rastreio de insuficiência venosa, utilizando o dispositivo médico Pletix®, o que reforçou a importância do papel do farmacêutico na deteção precoce e intervenção comunitária em saúde vascular.

Finalmente, em Julho, apresentei à equipa o trabalho científico “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”, desenvolvido ao longo do estágio. Esta sessão permitiu consolidar o conhecimento sobre mecanismos de ação, aplicações terapêuticas e inovação farmacêutica, e constituiu um momento de partilha com valor formativo e profissional.

Para além disso, ainda em Julho, desenvolvi uma atividade de educação para a saúde dirigida à comunidade infantil, com a apresentação do tema “A importância da proteção solar” a um grupo de crianças do ATL Malmequer. Esta sessão foi complementada com a entrega de materiais lúdico-educativos e amostras de protetores solares infantis, promovendo desde cedo a literacia em saúde.

O estágio decorreu de forma progressiva e diversificada, permitindo-me consolidar competências técnico-científicas e desenvolver um olhar crítico e humanizado sobre a prática farmacêutica em ambiente comunitário.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de Vaselina Salicilada a 5%

Contextualização: No decorrer do estágio, foi-me solicitada, sob prescrição médica, a preparação de uma formulação oficial de vaselina salicilada a 5%, destinada ao tratamento de um utente com psoríase vulgar. Esta atividade, desenvolvida no laboratório de manipulados da farmácia sob supervisão e auxílio da farmacêutica orientadora Dra. Ana Pinheiro, decorreu em total conformidade com os preceitos técnico-legais estabelecidos no Decreto-Lei n.º 95/2004, na Portaria n.º 594/2004 e na Deliberação n.º 1500/2004, bem como com os requisitos operacionais definidos pela ANF (Associação Nacional das Farmácias) e constantes nas boas práticas de preparação de medicamentos manipulados.

Desenvolvimento: A psoríase é uma doença inflamatória crónica de origem imunomediada, caracterizada por hiperproliferação dos queratinócitos e formação de placas eritematosas com escamas prateadas, que afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes [1][2]. A terapêutica tópica continua a ser uma ferramenta importante na gestão desta patologia, sobretudo nas suas formas localizadas.

O ácido salicílico é um agente queratolítico amplamente utilizado na terapêutica dermatológica, devido à sua capacidade de promover descamação e reduzir o espessamento do estrato córneo. A sua ação facilita a remoção de escamas e potencia a absorção de outros princípios ativos aplicados concomitantemente. Quando incorporado em concentrações até 5%, apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade [3][4][5]. Para além disso, estudos indicam que o ácido salicílico exerce também um efeito anti-inflamatório local leve, contribuindo para a redução da eritrodermia em lesões psoriáticas [6]. A utilização de bases lipofílicas, como a vaselina branca, potencia o efeito oclusivo, promove a hidratação do estrato córneo e permite uma libertação sustentada da substância ativa, tornando a formulação ideal para aplicação em zonas espessas como cotovelos e joelhos [3][6].

Assim sendo, a base utilizada foi a vaselina branca (*Vaselinum album*), um excipiente oleoso de consistência semi-sólida, com propriedades emolientes, protetoras e oclusivas. Esta é referida no Formulário Galénico Português como veículo apropriado para formulações de aplicação cutânea, contribuindo para a estabilidade do ativo e regeneração da barreira epidérmica [4].

A preparação teve como objetivo a produção de 300 g da pomada. Para tal, utilizei a técnica de espatulação direta a frio, sobre placa de mármore higienizada, com espátula metálica em aço inoxidável. A pesagem do ácido salicílico foi efetuada com recurso a uma balança analítica, previamente calibrada e sujeita a verificação metrológica legal, conforme exigido pelas boas práticas da ANF [7]. O ácido salicílico, adquirido de fornecedor autorizado e acompanhado do respetivo boletim de análise, foi incorporado diretamente na vaselina branca até se obter uma dispersão homogênea.

Após a preparação, a pomada foi acondicionada em bisnagas opacas de 100 g, compatíveis com a formulação, conforme definido na Portaria n.º 594/2004 quanto aos materiais de embalagem [8]. A rotulagem foi efetuada em conformidade com o artigo 8.º da mesma portaria, contendo: nome da formulação, concentração do princípio ativo, n.º de lote, data de fabrico, prazo de validade, condições de conservação ("local fresco e seco"), via de administração ("cutânea") e a advertência obrigatória "⚠ USO EXTERNO" em fundo vermelho. O rótulo elaborado para esta formulação encontra-se disponível no Anexo 1.

O ácido salicílico encontra-se ainda incluído no Despacho n.º 18694/2010 como substância comparticipada pelo SNS em formulações tópicas, o que reforça a sua reconhecida eficácia e aplicabilidade terapêutica [4]. Além disso, a lista de equipamentos obrigatórios publicada na Deliberação n.º 1500/2004 foi integralmente respeitada, incluindo a utilização de balança analítica, espátulas metálicas, pedra para preparação de pomadas, copos graduados e etiquetas adesivas apropriadas [9].

Conclusão: Esta atividade constituiu uma oportunidade valiosa para aplicar conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e Farmacologia, proporcionando uma compreensão prática das exigências legais, técnicas e científicas que envolvem a preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária. Reforçou também a importância da manipulação personalizada como resposta terapêutica individualizada, especialmente em casos de doenças dermatológicas crónicas como a psoríase, em que as formulações *standard* nem sempre são as mais adequadas.

A experiência revelou-se extremamente formativa, permitindo consolidar competências operacionais e regulamentares, e demonstrando o papel fulcral do farmacêutico comunitário na produção segura, eficaz e legalmente enquadrada de medicamentos manipulados.

Atividade 2: Rastreio de Insuficiência Venosa

Contextualização: Durante o mês de Maio, tive a oportunidade de acompanhar e apoiar a realização de um rastreio de insuficiência venosa dirigido aos utentes da farmácia, com foco particular na população idosa e utentes com queixas de pernas cansadas, sensação de peso nos membros inferiores, edema vespertino ou presença visível de varizes. Esta intervenção decorreu no âmbito das iniciativas de saúde promovidas regularmente pela farmácia e foi possível graças ao apoio da empresa Towa Pharmaceutical Portugal, que forneceu os materiais e dispositivos necessários para a sua execução. Este rastreio teve o intuito de promover a literacia em saúde e a identificação precoce de condições clínicas subdiagnosticadas, permitindo assim um eventual encaminhamento para avaliação médica especializada e terapêutica adequada.

Desenvolvimento: A insuficiência venosa crónica (IVC) constitui uma patologia prevalente e progressiva do sistema venoso dos membros inferiores, resultante de anomalias estruturais ou funcionais do retorno venoso, frequentemente associadas a disfunção valvular e hipertensão venosa sustentada. A sua fisiopatologia envolve um comprometimento da bomba músculo-esquelética, incompetência valvular e inflamação endotelial, o que culmina em fenómenos como extravasamento de fluidos, edema intersticial, deposição de fibrina pericapilar e alterações tróficas da pele [10][11]. Estima-se que a IVC afete até 40% da população adulta em países ocidentais, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo feminino, idosos, pessoas com obesidade, profissões que exigem ortostatismo prolongado e historial familiar positivo [12].

A sintomatologia típica inclui sensação de peso e fadiga nos membros inferiores, edema, prurido, dor, câibras noturnas, formigueiro e aparecimento de telangiectasias ou varizes. Em fases mais avançadas, podem ocorrer hiperpigmentação, eczema venoso, lipodermatoesclerose e úlceras venosas. A identificação precoce de sinais sugestivos de IVC é fundamental para evitar a progressão da doença e as suas complicações crónicas, nomeadamente a ulceração venosa recidivante, que constitui uma importante causa de morbilidade e absentismo laboral [13].

O rastreio realizado na farmácia teve por base a utilização do dispositivo Pletix® (Anexo 2), desenvolvido pela empresa Callegari S.r.l. (Itália), que é um sistema portátil de pletismografia por oclusão pneumática que permite a avaliação não invasiva da função venosa dos membros inferiores [14]. Este equipamento funciona através da aplicação de

uma braçadeira inflável ao nível da perna, que mede o volume venoso e avalia o tempo de enchimento e esvaziamento venoso após estímulo muscular. Estes parâmetros fornecem dados objetivos sobre a presença de refluxo venoso e a eficácia do retorno sanguíneo, permitindo a classificação funcional do sistema venoso superficial e profundo [15].

O procedimento foi conduzido por um técnico qualificado, cabendo-me o apoio na organização logística do rastreio, no acolhimento dos utentes, na sensibilização para a importância da saúde venosa e na publicitação da iniciativa junto da comunidade local. Os resultados eram interpretados no momento e explicados ao utente, sendo fornecidas orientações gerais sobre medidas preventivas — como o uso de meias de compressão graduada, prática regular de exercício físico, elevação dos membros inferiores e controlo do peso corporal — e, nos casos em que se verificavam sinais sugestivos de patologia venosa significativa, era sugerido o encaminhamento para avaliação médica.

Importa referir que, embora o rastreio com recurso ao equipamento Pletix® permita identificar sinais sugestivos de insuficiência venosa, o diagnóstico definitivo requer a realização de exames complementares mais específicos, nomeadamente o *eco-doppler* venoso dos membros inferiores, sob responsabilidade médica. Ainda assim, este tipo de rastreio representa uma ferramenta valiosa para promover a vigilância ativa da saúde vascular e fomentar o encaminhamento atempado para avaliação clínica diferenciada, prevenindo complicações e otimizando a intervenção terapêutica precoce.

Mediante os resultados obtidos, foi também realizado aconselhamento farmacêutico individualizado, sugerindo-se, por exemplo, a utilização de medicamentos com ação venotrópica, como Dioflav® 500 mg ou Dioflav® 1000 mg, ambos à base de diosmina, cuja eficácia na redução da dor, edema e sensação de peso nos membros inferiores se encontra bem documentada [16].

Conclusão: Esta atividade contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento das minhas competências técnico-científicas e comunicacionais, permitindo-me reconhecer a importância da atuação do farmacêutico comunitário na vigilância ativa da saúde vascular da população. A articulação entre rastreios, aconselhamento e eventual encaminhamento para cuidados médicos especializados constitui uma mais-valia da farmácia comunitária enquanto ponto de acesso primário ao sistema de saúde.

Atividade 3: “A importância da proteção solar” - Apresentação em ATL

Contextualização: Durante o mês de Julho, tive a oportunidade de colaborar numa iniciativa de educação para a saúde direccionada a crianças do ATL Malmequer, localizado em Marco de Canaveses, promovida pela Farmácia Positiva. A atividade consistiu numa apresentação educativa sobre o tema “A importância da proteção solar”, enquadrando-se nas estratégias de sensibilização comunitária promovidas pela farmácia e evidenciando o papel do farmacêutico como agente de proximidade na promoção de comportamentos preventivos desde a infância.

Desenvolvimento: A exposição foi realizada com recurso a uma apresentação em *PowerPoint* (Anexo 3), elaborada por mim e adaptada a uma linguagem acessível e lúdica, com exemplos visuais e jogos interativos. O conteúdo abordado centrou-se em seis tópicos fundamentais: o que é a radiação solar ultravioleta A e ultravioleta B, benefícios e perigos da exposição solar, formas corretas de proteção solar (incluindo uso de protetor, vestuário e horários seguros), aplicação correta do protetor solar, mitos e verdades sobre fotoproteção e, por fim, a importância da hidratação. No final, foi ainda realizado um pequeno *quiz* com perguntas simples para reforçar os conhecimentos adquiridos. A apresentação foi bem recebida pelas crianças, que demonstraram grande interesse e entusiasmo, facilitando significativamente a transmissão de conhecimento.

A ação foi complementada pela entrega de amostras de protetores solares das marcas ISDIN® e Mustela®, bem como de folhas de atividades didáticas com desenhos para colorir e pequenos *puzzles*, consolidando conceitos de forma lúdica e promovendo o envolvimento infantil. Esta estratégia demonstrou ser bastante eficaz na promoção da adesão à temática, já que estimulou a memória visual e a aprendizagem ativa das crianças, com um impacto potencial a longo prazo. Para além disso, as crianças demonstraram uma elevada receptividade ao conteúdo e interagiram ativamente com os jogos e materiais disponibilizados, o que reforça a importância de estratégias de educação em saúde que integrem componentes lúdicas para este grupo etário. Esta abordagem revelou-se, assim, essencial para estabelecer uma relação positiva com a temática da prevenção e para gerar comportamentos protetores desde a infância.

Do ponto de vista científico, a pele infantil apresenta menor espessura epidérmica e produção reduzida de melanina, tornando-a particularmente vulnerável aos efeitos combinados da radiação UV. A exposição precoce aumenta significativamente o risco de

desenvolvimento de cancro da pele, especialmente melanoma, e está associada à formação de dímeros de pirimidina pelo UVB e à geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) induzida pelo UVA, que causa stress oxidativo, degradação de colagénio e imunossupressão local [17][18][19]. Estes mecanismos promovem o envelhecimento cutâneo prematuro, lesões actínicas e mutações genéticas com potencial maligno. Adicionalmente, a exposição solar desprotegida em idade pediátrica encontra-se correlacionada com maior prevalência de queimaduras solares, fenómeno que, mesmo quando esporádico, constitui fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de neoplasias cutâneas na idade adulta.

A atuação preventiva ao nível da infância assume, portanto, especial relevância na diminuição da carga futura de doença associada à exposição solar. A Organização Mundial da Saúde recomenda programas de educação para a proteção solar em idade escolar como medida de saúde pública prioritária, com ênfase na utilização de vestuário adequado, protetor solar de amplo espectro, horários seguros de exposição e educação parental. A incorporação precoce de hábitos protetores promove não só a diminuição dos riscos diretos, como também a formação de atitudes preventivas duradouras ao longo da vida.

Além disso, o farmacêutico comunitário desempenha um papel estratégico na educação para a saúde, especialmente em contextos escolares ou comunitários com acesso limitado a programas preventivos regulares. A sua intervenção precoce, quando dirigida a crianças, tem demonstrado impacto significativo na adoção de hábitos saudáveis e na literacia em saúde, contribuindo para a prevenção primária de doenças crónicas e degenerativas [20].

Esta intervenção fora do espaço da farmácia permitiu-me reforçar competências de comunicação e pedagogia em saúde, adaptando a linguagem técnica a um público infantil.

Conclusão: Foi uma experiência muito enriquecedora e realçou a relevância da farmácia comunitária como um espaço de proximidade e educação para a saúde, e sublinhou como a articulação entre aconselhamento, material lúdico e apresentação interativa pode contribuir para comunidades mais informadas e saudáveis. O impacto positivo sentido durante a atividade, aliado à receptividade das crianças e educadores, confirma o valor acrescentado destas ações de saúde pública e justifica a sua continuidade e replicação noutros contextos escolares e sociais.

Atividade 4: Formação Interna “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”

Contextualização: No âmbito das atividades formativas do estágio, dinamizei uma sessão científica dedicada ao tema “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades” recorrendo à apresentação de um *PowerPoint* elaborado por mim (Anexo 4), e que foi dirigida à equipa da Farmácia Positiva. Esta apresentação inseriu-se num esforço contínuo de atualização de conhecimentos e partilha de evidência científica relevante, com o intuito de consolidar a prática clínica fundamentada em dados atualizados e inovação farmacológica.

Desenvolvimento: A sessão teve início com um enquadramento histórico e farmacológico da molécula, prosseguindo com uma análise das suas aplicações clínicas clássicas e recentes. Foram abordadas formulações tópicas amplamente utilizadas, como a vaselina salicilada a 5%, cuja utilidade no tratamento da psoríase e de outras dermatoses foi particularmente destacada, estabelecendo uma ligação direta com uma das atividades práticas realizadas durante o estágio. A equipa teve também oportunidade de visualizar os mecanismos representados na figura 2, previamente construída, o que facilitou a compreensão global das ações moleculares e clínicas do AS.

A apresentação incidiu sobretudo na translação prática dos conhecimentos científicos para o contexto da farmácia comunitária, explorando-se a importância do aconselhamento farmacêutico no uso de produtos à base de ácido salicílico, bem como o papel desta molécula em formulações inovadoras com aplicação em dermatologia, como o bakusylan e os líquidos iónicos terapêuticos (SA-ILs), descritos como potencialmente mais eficazes e seguros [21][22]. Este segmento promoveu uma discussão aprofundada sobre a adaptação da prática de dispensa e aconselhamento, especialmente junto de populações com necessidades dermatológicas específicas, como os doentes com pele sensível, acneica ou com doenças inflamatórias crónicas. Destacou-se igualmente o potencial emergente do AS em áreas como a oncologia, onde nanopartículas carregadas com este composto demonstraram maior citotoxicidade em células de cancro da mama comparativamente ao AS livre, evidenciando capacidade de libertação controlada e maior acumulação no tecido tumoral [23][24]. Estes dados reforçam o interesse em estratégias avançadas de formulações para exploração terapêutica futura em ambientes hospitalares.

De acordo com o parecer do Comité Científico de Segurança dos Consumidores da Comissão Europeia, o ácido salicílico apresenta um perfil de segurança adequado para utilização em produtos cosméticos de aplicação tópica até uma concentração máxima de

2% em adultos, com algumas restrições para crianças entre os 3 e os 10 anos [25]. A Agência Europeia de Medicamentos reforça a importância de garantir a conformidade técnica e regulatória nas formulações tópicas contendo esta substância, destacando a necessidade de assegurar consistência, estabilidade e eficácia nas formas farmacêuticas disponíveis [26]. Por sua vez, a Organização Mundial da Saúde mantém o ácido salicílico incluído na sua Lista Modelo de Medicamentos Essenciais, na formulação de pomadas a 5%, sublinhando a sua utilidade em dermatologia, particularmente no tratamento de distúrbios hiperqueratósicos [27]. Desta forma, é então espelhada a pertinência da discussão científica promovida na apresentação realizada e destacado o valor da atualização profissional no exercício da prática farmacêutica. Esta evidência reforça a necessidade de o farmacêutico estar atualizado relativamente às suas múltiplas aplicações tópicas e galénicas, sobretudo em contexto comunitário e de cuidados primários.

Por fim, a sessão foi interativa e com espaço para discussão e esclarecimento de dúvidas, tendo sido bem acolhida pelos elementos da equipa, que consideraram a atualização científica pertinente e estimulante.

Conclusão: Esta atividade permitiu uma aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, ao transformar informação científica complexa num formato acessível e útil para a equipa farmacêutica. A apresentação revelou-se um instrumento eficaz de valorização profissional, fortalecendo a colaboração interdisciplinar e incentivando a integração da evidência científica no aconselhamento farmacêutico. Representou, assim, uma conclusão prática e enriquecedora das atividades formativas desenvolvidas, salientando a importância do papel do farmacêutico enquanto mediador entre o conhecimento e a sua aplicabilidade clínica.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Ácido Salicílico – o potencial farmacêutico de uma molécula que continua a surpreender

Introdução

Ao longo da história da farmacologia, poucas moléculas têm mantido uma presença tão constante e multifacetada como o ácido salicílico (AS). Inicialmente isolado da casca do salgueiro branco (*Salix alba*) no século XIX, o AS rapidamente conquistou um papel central na medicina e na indústria farmacêutica, não apenas como precursor da Aspirina® (ácido acetilsalicílico), mas também como substância ativa em formulações tópicas, anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas [28].

Com fórmula molecular $C_7H_6O_3$, o ácido salicílico (representado na figura 1) é um composto fenólico com propriedades físico-químicas distintivas, como solubilidade em solventes orgânicos polares, fluorescência e capacidade de formar soluções fracamente ácidas com pH próximo de 2,4 [28]. Estas características conferem-lhe versatilidade química e funcional, que se traduz em múltiplas aplicações nos campos da dermatologia, reumatologia, cardiologia e cosmética, além do seu papel emergente como molécula bioativa em estudos de biotecnologia, sinalização celular e síntese verde [29].

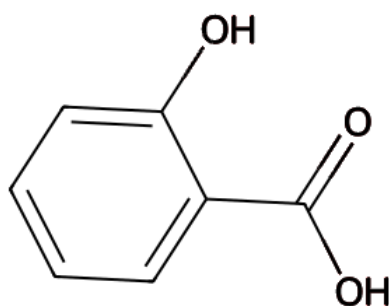


Figura 1: Estrutura química do ácido salicílico

Para além da sua ampla aplicabilidade clínica, o AS tem suscitado interesse crescente pela diversidade dos seus mecanismos de ação, que vão muito além da simples inibição das ciclooxygenases (COX). Estudos recentes demonstram que o AS interage com vias de sinalização intracelular complexas, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK), e recetores endocanabinoides, revelando um perfil

multitarget que pode ser explorado em patologias inflamatórias, neurodegenerativas, metabólicas e até oncológicas [30].

No contexto da profissão farmacêutica, o estudo aprofundado do AS assume particular relevância, não apenas pela sua aplicabilidade direta na terapêutica, mas também pelas possibilidades inovadoras na investigação e desenvolvimento de novos sistemas de libertação, formulações de líquidos iônicos e derivados sintéticos com maior estabilidade, permeação cutânea e eficácia clínica [21].

Importância histórica e atual do ácido salicílico

A importância do AS enquanto composto bioativo remonta à Antiguidade, com registos históricos do seu uso empírico por civilizações como os sumérios, egípcios e gregos, que utilizavam extratos de salgueiro (*Salix spp.*) para tratar febre, dor e inflamações. Contudo, foi apenas em 1838 que Raffaele Piria isolou pela primeira vez o ácido salicílico a partir da salicina, componente amargo extraído da casca do salgueiro [28]. Este marco assinalou o início da sistematização química e farmacológica de um dos compostos mais emblemáticos da terapêutica moderna.

Nas décadas seguintes, o AS ganhou notoriedade ao servir de base para o desenvolvimento do ácido acetilsalicílico (Aspirina®), sintetizado em 1897 por Felix Hoffmann, na Bayer. Esta modificação visava reduzir a irritação gástrica provocada pelo AS, sem comprometer a sua eficácia terapêutica, e marcou o advento da era dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) [28]. A partir deste momento, o ácido salicílico passou a ser reconhecido não apenas como um princípio ativo direto, mas também como uma estrutura química fundamental para o desenho racional de novos fármacos.

Com o avanço da farmacologia molecular, descobriu-se que o AS exerce os seus efeitos através da inibição das COX, enzimas-chave na conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas, mediadores inflamatórios envolvidos na dor, febre e inflamação [29]. Este conhecimento sedimentou o papel do AS como modelo estrutural e funcional para outros AINE's, promovendo a investigação contínua em torno da sua farmacodinâmica.

No entanto, a relevância atual do AS transcende largamente o seu papel histórico e anti-inflamatório clássico. A molécula tem vindo a revelar-se um agente *multitarget* com ações pleiotrópicas que abrangem diversas vias de sinalização celular.

Do ponto de vista clínico, o AS e os seus derivados continuam a ocupar uma posição central em diversas especialidades. Além da sua utilização clássica em contextos cardiovasculares (Aspirina®), o AS é um componente amplamente utilizado em formulações dermatológicas devido às suas propriedades queratolíticas, esfoliantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. A sua aplicação tópica está consolidada em patologias como acne, psoríase, dermatite seborreica e verrugas [21].

A trajetória do ácido salicílico, desde o uso empírico em fitoterapia até às fronteiras da nanotecnologia e engenharia molecular, revela a extraordinária versatilidade desta molécula. A sua contínua reinvenção científica não só reforça o seu valor terapêutico, como também reflete o potencial que compostos clássicos ainda possuem no desenvolvimento de soluções farmacêuticas inovadoras.

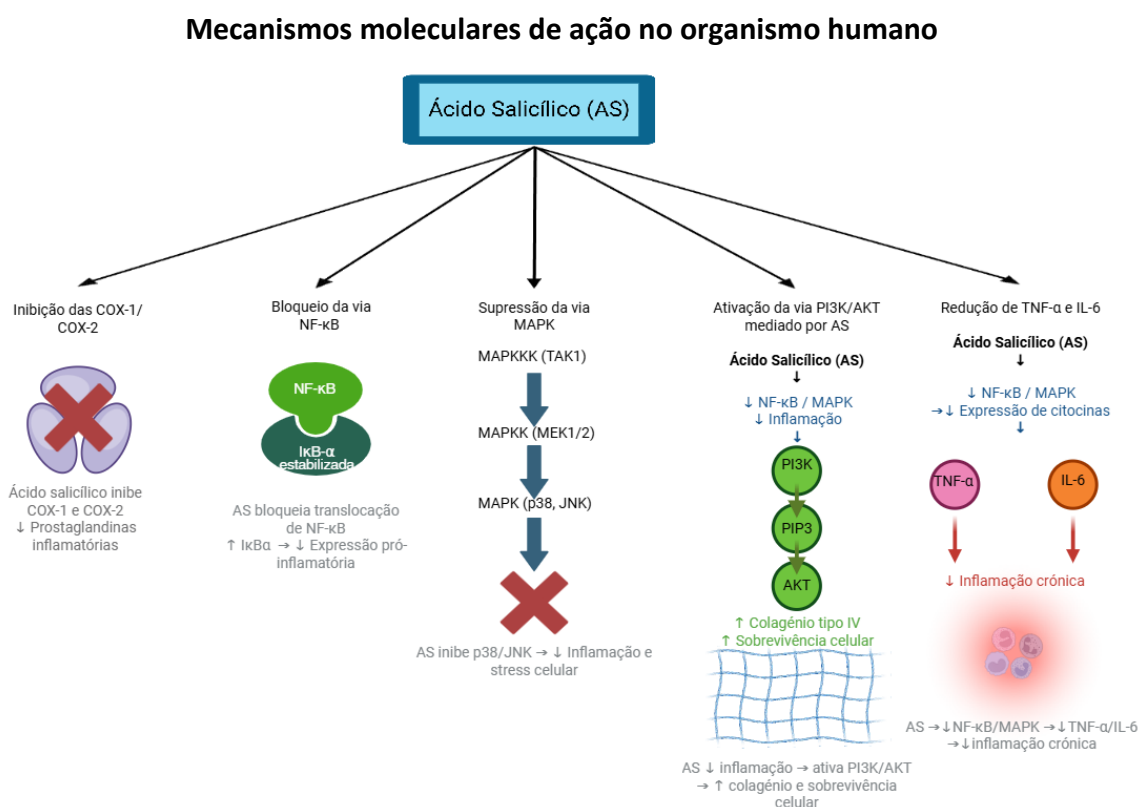


Figura 2: Mecanismos moleculares de ação do ácido salicílico. Adaptado de [29][30], criado com BioRender.com.

Conforme é visível na figura 2, a ação farmacológica do AS no organismo humano assenta numa interação complexa com múltiplos alvos moleculares, conferindo-lhe um perfil *multitarget* que transcende largamente a clássica atividade anti-inflamatória. A compreensão aprofundada desses mecanismos revela a amplitude das suas aplicações

clínicas e a fundamentação científica para o desenvolvimento de novos derivados e formulações.

A inibição das ciclooxigenases é o mecanismo mais conhecido do AS e está relacionado com a inibição competitiva e reversível das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). Estas enzimas catalisam a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos – mediadores lipídicos cruciais na modulação da inflamação, dor, febre e hemostasia [30]. A inibição da COX-2, induzida por estímulos inflamatórios, reduz a síntese de prostaglandina E_2 , diminuindo a permeabilidade vascular e o recrutamento leucocitário. Simultaneamente, a inibição da COX-1, constitutiva e expressa em tecidos como estômago, rim e plaquetas, explica tanto os efeitos analgésico e antipirético como os potenciais efeitos adversos gastrointestinais [30].

Para além da COX, o AS interfere significativamente com o fator nuclear kappa B (NF- κ B), um fator de transcrição central na regulação de genes envolvidos na inflamação e apoptose. A ativação desta via ocorre pela fosforilação e degradação da proteína I κ B- α , permitindo a translocação do complexo NF- κ B para o núcleo. O AS bloqueia este processo, estabilizando a I κ B- α , impedindo a sua degradação e, consequentemente, inibindo a transcrição de genes inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) [29].

Em complemento, o AS também modula negativamente componentes da cascata MAPK, nomeadamente as isoformas p38 e JNK. Estas vias estão associadas à regulação da apoptose, proliferação celular e resposta ao stress oxidativo. A sua inibição contribui para uma redução na expressão de mediadores inflamatórios e uma modulação positiva de enzimas antioxidantes e proteínas de reparação tecidual [29].

Outro efeito relevante é a ativação indireta da via PI3K/Akt, importante para a sobrevivência e regeneração celular. A redução do stress oxidativo intracelular induzida pelo AS, juntamente com o bloqueio das vias inflamatórias acima mencionadas, cria um ambiente permissivo à fosforilação de Akt via PIP₃, promovendo a expressão de colagénio tipo IV e outros componentes da matriz extracelular, essenciais para processos regenerativos e homeostáticos, sobretudo na pele [30].

O AS e os seus derivados, como os SA-ILs (*salicylate-based ionic liquids*), demonstraram ainda a capacidade de reduzir diretamente os níveis de TNF- α e IL-6, sobretudo em células

imunes estimuladas com lipopolissacárido, sugerindo eficácia acrescida em contexto tópico, como na psoríase e dermatite [22].

Paralelamente, estudos demonstraram que o AS pode estimular a expressão de proteínas de choque térmico, que são chaperonas moleculares que auxiliam no enovelamento e recuperação de proteínas danificadas em situações de stress celular, em particular HSP70, com efeitos citoprotetores em situações de stress oxidativo, isquemia e exposição a agentes xenobióticos [29]. Estes efeitos estão também associados a propriedades neuroprotetoras e hepatoprotetoras.

Por fim, há evidência emergente de que o AS interfere com recetores do sistema endocanabinoide, do tipo 1 e 2, não por ligação direta, mas por modulação das vias a jusante, como MAPK e NF- κ B. Esta via pode estar associada à modulação da dor e da inflamação periférica e central, tornando assim o AS um potencial agente complementar em doenças neurológicas e inflamatórias refratárias [29]. Em complemento às ações anti-inflamatórias, o AS exerce um efeito regulador sobre o stress oxidativo, promovendo a homeostase redox em células sob agressão química ou biológica. Este efeito decorre da modulação de enzimas como a superóxido dismutase e catalase, bem como da redução da geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) [30]. Além disso, há evidência de que o AS pode influenciar a via intrínseca da apoptose, intervindo na expressão de proteínas da família Bcl-2 e caspases, contribuindo assim para a eliminação seletiva de células danificadas ou inflamatórias.

Mecanismos de biossíntese em plantas e microrganismos

Para além da síntese química clássica, o AS pode ser produzido de forma natural por organismos vivos, nomeadamente plantas e microrganismos. Embora nas plantas o AS desempenhe funções hormonais e de defesa, é no domínio microbiano que reside o maior potencial para a produção biotecnológica sustentável.

Diversas bactérias e fungos produzem AS como parte do seu metabolismo secundário ou como intermediário na biossíntese de sideróforos – moléculas com elevada afinidade pelo ferro. Tal como nas plantas, a biossíntese microbiana parte do ácido corísmico, sendo as enzimas isocorismato sintase, isocorismato piruvato-liase e salicilato sintase os principais catalisadores envolvidos. Em espécies como *Mycobacterium tuberculosis*, estas vias estão bem caracterizadas.

Microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium smegmatis* utilizam o AS como precursor na síntese de sideróforos como piochelina e micobactina, respetivamente. Já cepas geneticamente modificadas de *Escherichia coli* têm demonstrado elevada eficiência produtiva, alcançando concentrações superiores a 1,2 g/L, com ciclos fermentativos curtos e rendimentos industriais promissores no que diz respeito a impactos ambientais e económicos.

A produção microbiana de AS oferece vantagens significativas sobre a síntese química, nomeadamente por ocorrer em condições suaves de temperatura e pH, com baixo impacto ambiental, maior escalabilidade e ausência de subprodutos tóxicos. Estas características fazem da biossíntese microbiana uma alternativa verde e sustentável, alinhada com os princípios da química verde e da inovação farmacêutica atual [28].

Aplicações farmacêuticas clássicas e emergentes

O AS consolidou ao longo dos últimos dois séculos a sua presença como composto-chave na terapêutica farmacêutica, sendo amplamente utilizado tanto em formulações sistémicas como tópicas. A sua eficácia clínica, segurança relativa e versatilidade funcional permitiram o seu emprego em múltiplas áreas médicas, desde a dermatologia à reumatologia, passando pela gastroenterologia e, mais recentemente, pela biotecnologia farmacêutica. Atualmente, o AS continua a gerar interesse científico não apenas pelas suas aplicações tradicionais, mas também pelas inovações estruturais e farmacotécnicas que visam superar limitações associadas à sua biodisponibilidade, estabilidade e tolerabilidade.

No contexto da terapêutica sistémica, o AS é sobretudo reconhecido como precursor do ácido acetilsalicílico, vulgarmente conhecido por Aspirina®. Este derivado acetilado, ao inibir irreversivelmente a COX-1 em plaquetas, proporciona um efeito antiagregante plaquetário de longa duração, sendo amplamente utilizado na prevenção de eventos cardiovasculares isquémicos, como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Para além disso, a Aspirina® possui propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, estando indicada no tratamento de cefaleias, artralguas, febre e inflamações de origem variada. Embora o próprio AS possua estas propriedades, a sua irritação gastrointestinal limita a administração oral prolongada, razão pela qual os derivados acetilados ou tamponados têm maior expressão clínica [28].

Outra aplicação farmacológica relevante do AS reside na sua utilização como molécula de base para a síntese de medicamentos anti-inflamatórios intestinais, como a messalazina e a sulfassalazina. Estas substâncias são utilizadas no tratamento de doenças inflamatórias do intestino, como a colite ulcerosa e a doença de Crohn, atuando localmente na mucosa intestinal por libertação controlada do núcleo salicílico, que exerce a sua ação anti-inflamatória através da modulação de prostaglandinas e inibição do NF- κ B [28].

O AS encontra ainda aplicação em formulações gastrointestinais, nomeadamente sob a forma de bismuto subsalicilato, um composto com ação antisséptica, antiácida e antidiarreica, frequentemente incluído em preparados para o alívio de distúrbios gastrointestinais leves e na erradicação de *Helicobacter pylori*.

No domínio dermatológico, o ácido salicílico é amplamente utilizado pelas suas propriedades queratolíticas, esfoliantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, estando indicado no tratamento tópico de diversas dermatoses. Em concentrações entre 0,5% e 5%, é comumente incorporado em loções, cremes, géis e champôs para o tratamento da acne vulgar, psoríase, dermatite seborreica, ictiose e verrugas. A sua ação consiste na esfoliação controlada do estrato córneo, promovendo a remoção de células mortas, desobstrução de poros e renovação epidérmica, ao mesmo tempo que exerce atividade antimicrobiana contra *Propionibacterium acnes* e *Malassezia spp.* [28].

Para além das suas aplicações consolidadas, o ácido salicílico tem sido objeto de investigação recente no sentido de desenvolver novas formulações com propriedades farmacocinéticas otimizadas e eficácia clínica ampliada. Uma das estratégias mais promissoras envolve a conjugação do AS com outras moléculas bioativas.

Um exemplo paradigmático é o bakusylan, cuja síntese se encontra representada na figura 3, um éster resultante da ligação química entre o AS e o bakuchiol, um composto natural com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiacneicas. Esta nova entidade molecular demonstrou maior estabilidade química, permeação cutânea e atividade biológica comparativamente aos compostos parentais. Em modelos organotípicos de pele, o bakusylan promoveu a estimulação significativa da expressão do gene COL4A1, responsável pela produção de colagénio tipo IV, uma proteína fundamental para a integridade da junção dermoepidérmica [21]. Técnicas como PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tempo real, *western blot* e imunohistoquímica confirmaram que o tratamento com bakusylan promoveu um aumento da densidade de fibras de colagénio e

da espessura da matriz dérmica. Este efeito regenerador foi mediado pela ativação da via de sinalização PI3K/Akt, um eixo molecular conhecido por regular a sobrevivência celular, a síntese de matriz extracelular e a reparação tecidual [21]. Esta via regula ainda a síntese de componentes estruturais da matriz extracelular, como proteoglicanos, glicoproteínas e colagénios, o que posiciona este derivado do AS como candidato promissor para formulações antienvhecimento, cicatrizantes e reparadoras da barreira cutânea [21]. Para além disso, o bakusylan modulou a expressão de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6, sugerindo um potencial adicional no controlo da inflamação cutânea crónica.

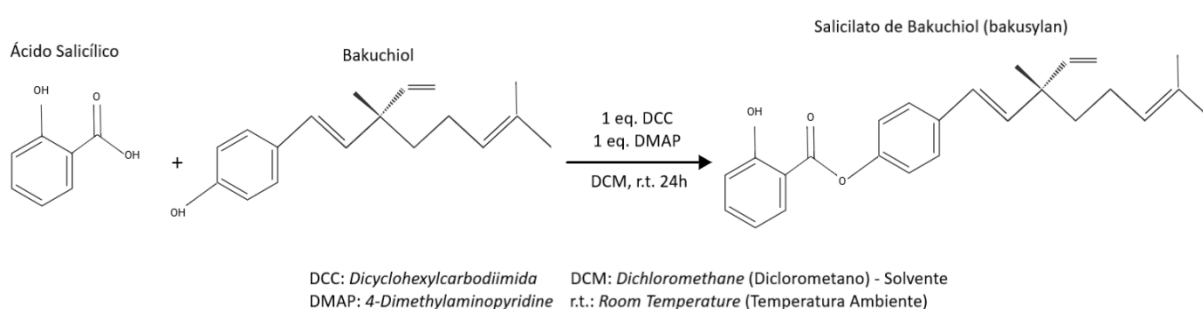


Figura 3: Síntese do bakusylan. Adaptado de [31], criado com BioRender.com.

Paralelamente, a conversão do AS em líquidos iónicos terapêuticos (SA-ILs) representa uma inovação significativa no campo da farmácia molecular. Estes compostos são formados pela combinação de AS como anião com diferentes catiões derivados de aminoácidos ou ésteres aromáticos, resultando em materiais com melhor solubilidade aquosa, estabilidade térmica e biodisponibilidade tópica. Estudos *in vitro* revelaram que os SA-ILs apresentam atividade anti-inflamatória acrescida, nomeadamente através da inibição da prostaglandina E₂ e da redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , através da modulação dos receptores *Toll-like* e da subsequente inibição da ativação do NF- κ B [22]. Por acréscimo, tem efeitos antimicrobianos amplos, atuando contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos dermatófitos [22]. Além disso, a natureza higroscópica destes líquidos permite melhorar a hidratação cutânea, um fator adicional benéfico em doenças inflamatórias crónicas da pele, como a psoríase e a dermatite atópica.

Com base nestes avanços, é possível afirmar que o ácido salicílico está a evoluir de um agente clássico para uma plataforma química versátil, capaz de ser funcionalizada e adaptada a múltiplos contextos terapêuticos. A sua utilização em sistemas inovadores de entrega, como nanopartículas, filmes poliméricos, emulsões múltiplas ou sistemas

transdérmicos, encontra-se em fase de desenvolvimento pré-clínico, sugerindo um futuro promissor para esta molécula na medicina personalizada e nos cuidados dermatológicos avançados.

Perspetivas futuras e desafios

O paradigma atual da inovação farmacêutica exige compostos multifuncionais, adaptáveis e sustentáveis, características que tornam o AS uma plataforma molecular particularmente promissora para o desenvolvimento de soluções terapêuticas avançadas.

Um dos eixos centrais das perspectivas futuras diz respeito à engenharia racional de derivados do ácido salicílico, que permitam conservar ou potenciar os efeitos anti-inflamatórios, queratolíticos e antimicrobianos, ao mesmo tempo que se melhora o seu perfil farmacocinético.

A utilização de tecnologias emergentes, como a nanotecnologia farmacêutica, poderá desempenhar um papel determinante na reformulação do AS para contextos terapêuticos mais exigentes. A encapsulação do AS em nanopartículas poliméricas, lipossomas, emulsões múltiplas ou sistemas de libertação prolongada oferece oportunidades para controlar a sua biodisponibilidade, direcionar a sua ação para tecidos específicos e reduzir os efeitos adversos locais ou sistémicos. Estas estratégias são particularmente relevantes no tratamento de dermatoses crónicas, feridas de difícil cicatrização, patologias inflamatórias autoimunes e até em aplicações oncológicas.

Não obstante estes avanços, persistem desafios relevantes. Do ponto de vista regulatório, a introdução de novos derivados do AS requer uma caracterização toxicológica e farmacológica rigorosa, com validação em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos que sustentem a sua segurança e eficácia. Além disso, a solubilidade aquosa limitada do AS e a sua irritação mucocutânea em concentrações elevadas continuam a ser obstáculos à sua utilização em algumas formulações, exigindo abordagens inovadoras ao nível da forma farmacêutica e da libertação controlada.

Acresce ainda a necessidade de compreender melhor as interações do AS com vias de sinalização celulares complexas, incluindo as implicações epigenéticas, a regulação da expressão génica e a modulação da resposta imunitária inata e adquirida. O potencial do AS em doenças neurodegenerativas, metabólicas e oncológicas encontra-se ainda numa fase exploratória, carecendo de estudos mecanísticos e clínicos robustos.

No entanto, do ponto de vista oncoterapêutico, o AS tem sido investigado como agente coadjuvante em terapias antitumorais. Em particular, a combinação de AS com cisplatina demonstrou efeitos sinérgicos *in vitro* em células de cancro do colo do útero, induzindo apoptose e inibindo a migração celular, o que poderá traduzir-se numa maior eficácia com doses reduzidas de quimioterápico e consequente minimização da toxicidade sistémica [23]. Paralelamente, derivados naturais do AS, como o 6-pentadecil salicílico, mostraram capacidade de induzir apoptose em células tumorais da mama, além de estimularem a resposta imunitária do hospedeiro e reduzirem os efeitos hematotóxicos de agentes como o paclitaxel, apontando para uma via promissora de quimioterapia personalizada [32]. Para além da sua ação direta sobre células tumorais, o AS tem sido explorado no contexto da tecnologia de nanoencapsulamento, visando melhorar o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Um exemplo relevante é o desenvolvimento de copolímeros terapêuticos à base de ácido salicílico e L-fenilalanina, que permitiram a co-encapsulação eficiente de fármacos com diferentes polaridades. Estes sistemas demonstraram acumulação tumoral seletiva e atividade antineoplásica significativa em modelos de cancro da mama com metástases pulmonares, constituindo uma abordagem promissora para o tratamento localizado e menos tóxico [24].

Adicionalmente, em modelos de quimioprevenção do cancro pancreático, a administração oral de nanopartículas sólidas revestidas com quitosano, contendo uma combinação de AS e ácido ferúlico, revelou-se eficaz na melhoria da biodisponibilidade, na absorção intestinal e na redução do risco de progressão tumoral [33].

Conclusão

O AS permanece uma molécula de referência na farmacologia, cuja relevância terapêutica decorre da sua versatilidade estrutural e ampla atividade biológica. Para além do seu papel clássico como anti-inflamatório, o AS tem sido explorado como plataforma para o desenvolvimento de derivados com ação *multitarget*, abrangendo contextos como a imunomodulação, neuroproteção e oncologia. Não obstante os avanços registados, subsistem desafios relevantes, nomeadamente ao nível da segurança a longo prazo, da caracterização toxicológica de novos análogos e da validação clínica de formulações emergentes. O AS constitui, assim, um paradigma da revalorização científica de fármacos históricos com potencial de aplicação futura.

Tema 2 – Insulina de toma oral – Um novo horizonte na terapêutica da diabetes mellitus

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrina crónica caracterizada pela hiperglicemia, causada pela disfunção das células beta pancreáticas dos ilhéus de Langerhans (CBPIL) ou pela resistência periférica à insulina. Esta hormona é essencial para a regulação dos níveis de glicose no sangue. É produzida pelas CBPIL, localizadas no pâncreas, e tem como principal função facilitar a captação de glicose pelas células, especialmente no fígado, músculos e tecido adiposo [34]. Segundo estimativas, o número global de diabéticos pode alcançar 693 milhões até 2045 [35].

Atualmente, a administração subcutânea de insulina é o tratamento padrão, mas apresenta desvantagens como baixa adesão, risco de hipoglicemia e complicações associadas ao uso contínuo de agulhas (pode causar dor, risco de infeção, hipoglicemia e necrose tecidual) [36]. A administração oral de insulina surge então como uma alternativa promissora por imitar a via fisiológica da insulina endógena, passando primeiro pelo fígado via veia porta antes de atingir a circulação sistémica, para além de permitir uma maior adesão dos pacientes, visto ser um tipo de tratamento menos invasivo e, consequentemente, mais atrativo para os mesmos. Seria ainda vantajoso do ponto de vista económico, pois reduziria os custos hospitalares com estes pacientes.

No entanto, esta abordagem enfrenta desafios significativos que podem comprometer a sua viabilidade, tais como a degradação enzimática, inativação em pH ácido, baixa estabilidade química e barreiras de absorção no trato gastrointestinal (TGI) [37].

Mecanismos Fisiológicos da Insulina

A insulina é libertada pelas CBPIL em resposta ao aumento dos níveis de glicose no sangue após a ingestão de alimentos. A sua secreção é dividida em duas fases: uma libertação rápida de insulina previamente armazenada e uma libertação sustentada que depende da nova síntese da hormona. Após a sua libertação, a insulina entra na corrente sanguínea e é transportada pela veia porta até ao fígado onde sofre um efeito de primeira passagem hepática que degrada cerca de 50% da hormona, antes de alcançar a circulação periférica. Esse mecanismo estabelece um gradiente de concentração entre a circulação hepática e a

sistêmica, sendo que o fígado é exposto a níveis de insulina até 4 vezes superiores aos da circulação periférica, processo este que é fundamental para manter o equilíbrio entre os níveis de insulina no fígado e no restante organismo [37].

A insulina interage com recetores específicos nas membranas celulares, como o recetor de insulina (IR), ativando cascatas de sinalização intracelular que promovem a entrada de glicose nas células e a regulação metabólica. Apresenta ainda um papel distinto em vários órgãos. No fígado inibe a gliconeogénese (produção de glicose pelo fígado) e promove a síntese de glicogénio (forma de armazenamento de glicose no fígado para utilização futura em função da necessidade energética). Também regula a expressão de enzimas-chave, como a glicocinase e a fosfofrutoquinase, que facilitam a conversão de glicose em energia. Nos músculos estimula a captação de glicose através da ativação do transportador de glicose do tipo 4, promovendo a sua conversão em glicogénio para ser usado como fonte de energia durante períodos de esforço físico.

Já no tecido adiposo favorece o armazenamento de gordura ao inibir a lipólise (degradação das gorduras para obtenção de energia) e estimular a lipogénese (síntese de novos lípidos) [34].

Benefícios Clínicos da Insulina Oral

Um dos principais benefícios da insulina oral é a restauração do gradiente insulina portal-periférica, um aspeto fundamental na regulação fisiológica da glicose. Ao contrário das formulações injetáveis, que introduzem a insulina diretamente na circulação sistêmica, a administração oral permite que a hormona seja absorvida através da veia porta, atingindo primeiro o fígado. Este percurso imita a via natural da insulina endógena, proporcionando níveis mais elevados da hormona no fígado e mais baixos na periferia.

A ausência deste gradiente, como acontece nas injeções subcutâneas, pode originar níveis excessivos de insulina na periferia e baixos no fígado, o que contribui para resistência à insulina, hiperinsulinemia, ganho de peso e maior risco de hipoglicemia. A insulina oral, ao respeitar o trajeto fisiológico, reduz estes efeitos adversos e melhora o controlo glicémico [34].

Outro benefício relevante é a redução do risco de hipoglicemia. Por ser absorvida preferencialmente pelo fígado, a insulina oral regula os níveis de glicose no sangue de forma mais próxima da fisiologia natural. Assim, evita-se a ação excessiva da insulina nos

tecidos periféricos, o que é uma das principais causas dos episódios de hipoglicemia nas terapias injetáveis.

Além disso, a insulina oral contribui para um melhor controle da variabilidade glicêmica. Enquanto a administração subcutânea pode levar a variações acentuadas nos níveis de glicose, com picos e quedas bruscas, a via oral permite uma absorção mais estável. Esta estabilidade reduz as flutuações glicêmicas e, com isso, o risco de complicações metabólicas associadas a uma gestão inadequada da glicemia [34].

Barreiras à Administração Oral da Insulina

A insulina, quando administrada por via oral, enfrenta uma série de obstáculos que comprometem a sua eficácia terapêutica. A sua biodisponibilidade é inferior a 2%, o que se deve à existência de múltiplas barreiras ao longo TGI, que atuam de forma conjunta para impedir que a insulina atinja a corrente sanguínea em concentrações eficazes [35].

Estas barreiras são de diferentes naturezas e podem ser agrupadas em quatro categorias principais: barreiras físicas, químicas, enzimáticas e de formulação.

As barreiras físicas incluem a camada de muco intestinal e o epitélio intestinal. A camada de muco é composta por mucinas altamente glicosiladas, produzidas por células caliciformes, formando uma rede densa que cobre a superfície intestinal. Esta barreira tem uma função protetora e impede a difusão eficiente de macromoléculas como a insulina. Além disso, é uma camada dinâmica, pois é renovada a cada 4 a 5 horas, o que dificulta a permanência prolongada de qualquer agente terapêutico [36].

Logo abaixo desta camada encontra-se o epitélio intestinal, constituído por células epiteliais chamadas enterócitos, que estão fortemente unidas por junções apertadas. Estas junções têm uma abertura extremamente reduzida (aproximadamente 8–13 Å) e são altamente seletivas. Permitem a passagem de moléculas com peso molecular inferior a 200 Da, o que exclui a insulina, cuja massa molecular ronda os 5800 Da [36][37]. Esta estrutura impede, portanto, o transporte passivo de insulina pela via paracelular, que seria uma rota preferencial para a sua absorção.

As condições químicas do TGI são igualmente desfavoráveis à insulina. No estômago, o ambiente é altamente ácido, com um pH que pode variar entre 1 e 3,7, devido à presença de ácido clorídrico, secretado pelas células parietais da mucosa gástrica. Este meio ácido

causa a desnaturação da estrutura tridimensional da insulina, comprometendo a sua atividade biológica [35][36].

À medida que a insulina progride para o intestino delgado, encontra um ambiente com pH neutro a ligeiramente alcalino (pH 6–8). Embora menos agressivo, este ambiente continua a influenciar negativamente a estabilidade e solubilidade da insulina, dificultando ainda mais a sua absorção [35][37].

No percurso pelo TGI, a insulina é também exposta a diversas enzimas digestivas especializadas na degradação de proteínas. No estômago, a pepsina inicia a clivagem das ligações peptídicas, sendo particularmente eficaz na desnaturação de proteínas como a insulina. No intestino delgado, esta função é continuada por enzimas como a tripsina e a quimotripsina, que atuam de forma rápida e eficaz sobre a hormona, degradando-a antes que possa ser absorvida [34][35][36][37]. Este processo enzimático é uma das principais razões para a rápida perda de atividade da insulina administrada por via oral.

Para além das barreiras fisiológicas, existem também desafios relacionados com a formulação da insulina oral. O desenvolvimento de veículos ou sistemas de entrega que protejam a insulina ao longo do trato gastrointestinal e, simultaneamente, libertem a hormona no local e tempo ideais é um fator determinante. Estas formulações devem garantir a proteção contra o ambiente ácido e as enzimas digestivas, sem comprometer a libertação e absorção eficazes da insulina [37].

Estratégias para Viabilizar a Administração Oral da Insulina

Atualmente, as abordagens promissoras para viabilizar a administração oral da insulina podem ser agrupadas em quatro grandes categorias: modificação estrutural da molécula, desenvolvimento de sistemas nanotecnológicos de transporte, modulação das barreiras intestinais e exploração de mecanismos ativos de transporte celular [38].

No que respeita à modificação estrutural da insulina, a PEGilação tem sido amplamente estudada por permitir uma proteção eficaz da hormona face à degradação gastrointestinal. A ligação covalente de cadeias de polietilenoglicol (PEG) à molécula de insulina aumenta o seu tamanho hidrodinâmico e contribui para a proteção contra ataques enzimáticos, uma vez que oculta resíduos suscetíveis à clivagem proteolítica [38]. Além disso, esta modificação reduz significativamente a imunogenicidade da insulina, o que é especialmente relevante na formulação oral, onde a exposição repetida ao sistema

imunitário da mucosa intestinal poderia induzir respostas adversas. Paralelamente, a conjugação lipídica tem demonstrado ser uma abordagem complementar eficaz, promovendo uma maior afinidade da insulina pelas membranas celulares e facilitando mecanismos de transporte como a endocitose. Esta estratégia potencia a difusão transcelular da hormona, reforçando a absorção intestinal sem comprometer a sua integridade estrutural ou bioatividade [38].

Já em relação aos sistemas nanotecnológicos, os avanços que demonstraram até à data têm desempenhado um papel central no desenvolvimento de sistemas inovadores de transporte e proteção da insulina. As nanopartículas poliméricas, particularmente as formuladas à base de quitosano, destacam-se pela sua elevada biocompatibilidade e capacidade mucoadesiva [39]. O quitosano, um polissacárido catiónico, interage com as mucinas do muco intestinal, prolongando o tempo de retenção da insulina na superfície epitelial e promovendo a abertura reversível das junções intercelulares apertadas. Esta ação facilita o transporte paracelular da insulina, aumentando significativamente a sua biodisponibilidade oral [39]. Para além disso, os alginatos, polímeros naturais derivados de algas castanhas, têm sido utilizados como materiais encapsulantes devido à sua resistência ao pH gástrico. Em meio ácido, estes polímeros permanecem estáveis, protegendo a insulina da degradação, enquanto que em pH neutro sofrem gelificação reversível, promovendo a libertação da hormona no ambiente intestinal [40].

Outro grupo de polímeros com elevado potencial são os copolímeros como o poliácido láctico-co-glicólico (PLGA), cujas propriedades de biodegradabilidade e biocompatibilidade permitem o desenvolvimento de sistemas de libertação controlada e sustentada [41]. As nanopartículas de PLGA são capazes de encapsular a insulina, protegendo-a da degradação enzimática e permitindo uma libertação gradual ao longo do intestino delgado, o que contribui para uma absorção mais eficiente e previsível.

Em paralelo, os sistemas lipídicos representam uma classe de vetores com características complementares às plataformas poliméricas. As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) foram desenvolvidos com o objetivo de superar limitações associadas à instabilidade e rápida degradação da insulina no trato gastrointestinal [40][41]. Estas estruturas encapsulam a hormona num núcleo lipídico sólido ou parcialmente cristalino, conferindo-lhe maior estabilidade física e química. Além

disso, a matriz lipídica protege a insulina de interações com enzimas digestivas e promove a sua absorção ao facilitar a fusão com a membrana dos enterócitos [41].

Os lipossomas, compostos por bicamadas fosfolipídicas semelhantes às membranas biológicas, constituem outra abordagem de elevado interesse. Estes sistemas apresentam a capacidade de fundir-se com a membrana apical das células intestinais, permitindo a libertação intracelular direta da insulina [40]. A versatilidade estrutural dos lipossomas permite a sua modificação superficial com ligandos específicos que podem orientar o seu transporte para regiões alvo do trato gastrointestinal.

Entre as tecnologias autoemulsionantes, os SNEDDS (sistemas de libertação autoemulsionantes nanoestruturados) têm ganho destaque. Estes sistemas, geralmente compostos por misturas de óleos, surfactantes e co-surfactantes, formam espontaneamente emulsões finas quando entram em contacto com o fluido intestinal [42]. Esta emulsificação favorece a solubilização da insulina e o seu contacto com a mucosa intestinal, promovendo a absorção através de mecanismos passivos e ativos. A versatilidade desta tecnologia permite ainda a coencapsulação de outros agentes bioativos, como inibidores enzimáticos ou permeabilizantes, aumentando a eficácia global da formulação.

Adicionalmente, os hidrogéis sensíveis ao pH oferecem uma libertação dirigida da insulina no intestino delgado, protegendo-a das condições ácidas do estômago e promovendo a sua libertação em meio neutro [43]. Estes sistemas, geralmente formados por polímeros que sofrem alterações conformacionais em resposta ao pH, expandem-se seletivamente no ambiente intestinal e promovem a difusão da insulina encapsulada.

Os sistemas sensíveis à glicose constituem uma estratégia promissora para alcançar uma libertação fisiologicamente adaptativa da insulina. Através de mecanismos baseados em interações entre grupos borónicos e dióis da glicose, é possível desenvolver plataformas que libertam a insulina apenas em presença de concentrações elevadas de glicose, mimetizando a resposta endógena da hormona [43]. Esta abordagem, que permite ajustar a libertação de insulina às necessidades metabólicas do indivíduo, tem potencial para reduzir o risco de hipoglicemia associado a outras formas de administração.

Micelas poliméricas, formadas por blocos copolímeros anfifílicos, têm também sido amplamente estudadas devido à sua capacidade de proteger a insulina num núcleo hidrofóbico e promover uma libertação gradual da hormona em meio intestinal [44]. A

superfície hidrofílica destas micelas contribui para a sua estabilidade em meio aquoso e para uma melhor interação com a mucosa intestinal, facilitando o transporte transcelular. As estruturas metal-orgânicas (MOFs), como os frameworks ZIF-8, representam uma abordagem emergente no campo da nanomedicina. Estas estruturas apresentam elevada porosidade, estabilidade em meio ácido e sensibilidade ao pH intestinal, o que permite encapsular a insulina de forma eficaz e promovê-la apenas em ambiente neutro, preservando a sua atividade [45].

As cápsulas robóticas ingeríveis, como o sistema SOMA (*Self-Orienting Millimeter-scale Applicator*), constituem uma alternativa radical às estratégias convencionais. Este dispositivo é capaz de se orientar autonomamente na cavidade gástrica e injetar a insulina diretamente na parede intestinal, evitando por completo a exposição ao lúmen e à degradação enzimática [46]. Esta tecnologia representa uma fusão entre engenharia biomédica e farmacotecnologia, oferecendo uma solução potencial para a administração precisa e minimamente invasiva de macromoléculas biológicas, em particular a insulina.

No que diz respeito à modulação das barreiras intestinais, diversas moléculas têm sido utilizadas para aumentar a permeabilidade epitelial de forma controlada. Os peptídeos penetrantes de células (CPPs), devido à sua capacidade de translocação membranar independente de recetores, promovem a absorção transcelular da insulina, aumentando a sua biodisponibilidade oral sem recorrer à alteração permanente das junções intercelulares [47]. Simultaneamente, compostos como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e o ácido palmítico demonstraram ser eficazes na abertura transitória das *tight junctions*, promovendo a absorção paracelular da insulina [48]. Estas estratégias devem, no entanto, ser cuidadosamente otimizadas para evitar efeitos adversos sobre a integridade da barreira intestinal.

A utilização de vias de transporte celular ativo tem igualmente sido investigada como uma forma de contornar os mecanismos de exclusão do epitélio intestinal. Uma abordagem relevante envolve a conjugação da insulina com vitamina B12, aproveitando o sistema de transporte mediado por recetor desta vitamina no íleo terminal [38]. Este sistema altamente específico permite proteger a insulina da degradação e promover a sua absorção eficiente, ainda que com limitações em termos de capacidade e saturação do transportador.

Outra estratégia em desenvolvimento explora a via do recetor neonatal de fragmentos Fc (FcRn), responsável pela translocação de imunoglobulinas através do epitélio intestinal [38]. Ao conjugar a insulina com fragmentos Fc, é possível recrutar este mecanismo natural de transporte para facilitar a absorção da hormona, minimizando a exposição a enzimas proteolíticas e preservando a sua bioatividade.

As células M presentes nas Placas de Peyer, estruturas especializadas do tecido linfóide associado ao intestino, têm igualmente sido identificadas como alvos potenciais para a entrega de insulina encapsulada em nanopartículas [38]. Estas células são capazes de internalizar partículas por endocitose e transferi-las para a lâmina própria intestinal, permitindo uma via alternativa de absorção que escapa parcialmente à degradação luminal e enzimática.

Contudo, apesar dos progressos significativos no desenvolvimento de formulações orais de insulina, subsistem preocupações de segurança, nomeadamente relacionadas com o potencial mitogénico da hormona. A ligação da insulina não apenas ao seu recetor específico, mas também ao recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1R), pode conduzir à ativação de vias de sinalização celular como PI3K/Akt e MAPK [36]. Estas vias, além de estarem envolvidas na homeostase da glicose e na sobrevivência celular, participam ativamente na regulação da proliferação e diferenciação celular, podendo, em determinadas condições, promover fenómenos oncogénicos. Assim, qualquer formulação oral de insulina deverá ser submetida a rigorosos testes de segurança, incluindo estudos a longo prazo para avaliação de efeitos mitogénicos em tecidos-alvo.

Para além disso, a escalabilidade industrial destas tecnologias, a estabilidade das formulações durante o armazenamento e transporte, a variabilidade individual da resposta à absorção intestinal e os exigentes requisitos regulatórios são alguns dos fatores que condicionam o avanço para o uso terapêutico generalizado [36][38][41].

Insulina Oral (ORMD-0801)

A insulina oral ORMD-0801 representa uma solução biotecnológica inovadora para a T2DM, concebida para ultrapassar as limitações da administração subcutânea. A sua formulação combina insulina recombinante humana com excipientes específicos e mecanismos de encapsulamento, que a protegem da degradação enzimática e favorecem a absorção através do trato gastrointestinal [49].

Esta via de administração permite que a insulina atinja diretamente o fígado via veia porta, restabelecendo parcialmente o gradiente portal-periférico fisiológico, perdido nas formulações subcutâneas. Este mecanismo é especialmente relevante para a modulação da produção hepática de glicose durante o jejum e o período noturno, que são os alvos primários desta insulina basal oral [49].

Metodologia do Ensaio

O ensaio clínico fase IIb, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico (30 centros), envolveu 188 adultos com T2DM sob tratamento estável com metformina (≥ 1500 mg/dia) e hemoglobina glicada (HbA1c) entre 6,5–10%. Foram excluídos pacientes com diabetes tipo 1, glicemia de jejum >260 mg/dL, disfunção hepática ou renal, doenças gastrointestinais, gravidez ou amamentação.

Após uma fase de *run-in* com placebo, os participantes foram randomizados para receber placebo ou ORMD-0801 (16 mg ou 24 mg), uma vez ao deitar, durante 28 dias. A monitorização foi feita com monitorização contínua da glicemia, e os desfechos incluíram glicemia noturna, glicemia média 24h, glicemia em jejum e HbA1c.

Consoante se pode verificar na Tabela 2, o ORMD-0801 demonstrou benefício significativo em todos os parâmetros glicémicos, destacando-se a redução da hiperglicemia noturna, o controlo da glicemia média e o efeito estabilizador da HbA1c. Estas melhorias ocorreram em apenas 28 dias, o que reforça o seu potencial clínico e a relevância desta abordagem no contexto da terapêutica basal da T2DM, especialmente em doentes com baixa tolerância ou recusa à via injetável [49].

Tabela 2: Parâmetros glicémicos – Placebo vs. ORMD-0801

Parâmetro	Placebo	ORMD-0801 (média 16 e 24 mg)	Significância (p)
Glicemia noturna (mg/dL)	+13,7 $\pm$ 26,1	+1,7 $\pm$ 23,5	0,0120
Glicemia 24h (mg/dL)	+13,3 $\pm$ 17,5	-0,3 $\pm$ 16,0	<0,0001
Glicemia em jejum (mg/dL)	+16,0 $\pm$ 20,8	-0,4 $\pm$ 21,9	<0,0001
HbA1c (%)	+0,20	$\approx$ 0,00	0,0149

Segurança e Perfis Farmacológicos

O fármaco foi bem tolerado, com baixa incidência de hipoglicemia e ausência de eventos adversos graves. Os níveis hepáticos, perfil lipídico e peso corporal mantiveram-se estáveis

(variação ponderal $\leq 0,3$ kg), contrastando com o aumento de peso habitual em insulinas injetáveis [49].

Observou-se produção de anticorpos anti-insulina em alguns participantes, sem relevância clínica. O ligeiro aumento de insulina sérica e a ausência de aumento do C-peptídeo sugerem um efeito hepatoespecífico, sem indução de hiperinsulinemia periférica.

Importa ainda notar que não foram observadas diferenças significativas entre as doses de 16 mg e 24 mg, apontando para uma possível saturação dos mecanismos de transporte intestinal, característica típica de macromoléculas [49].

O ORMD-0801 demonstrou eficácia clínica rápida, segurança metabólica e tolerabilidade, com vantagens farmacocinéticas face à insulina subcutânea. A sua ação predominantemente hepática, conjugada com a facilidade de administração oral, posiciona-o como uma alternativa promissora na insulinoterapia basal da T2DM. A continuação do desenvolvimento exigirá ensaios mais longos e populacionalmente alargados, mas os resultados obtidos sustentam o seu potencial como abordagem fisiológica e inovadora [49].

Conclusão

A insulina oral constitui uma abordagem inovadora na terapêutica da T2DM, ao procurar mimetizar a via fisiológica da insulina endógena e melhorar a adesão ao tratamento. Apesar dos obstáculos associados à sua administração — como a degradação no trato gastrointestinal e a baixa absorção — os avanços tecnológicos têm permitido ultrapassar muitas dessas limitações.

Formulações como a ORMD-0801 demonstraram eficácia no controlo glicémico e um perfil de segurança favorável, reforçando o potencial desta via de administração. A sua ação predominantemente hepática contribui para uma regulação metabólica mais fisiológica e com menor risco de efeitos adversos.

Embora promissora, a insulina oral exige ainda validação em estudos clínicos mais amplos, sendo um passo importante rumo a terapias mais personalizadas, seguras e eficazes.

Conclusão global

O estágio curricular constituiu uma etapa absolutamente determinante na minha formação enquanto futuro farmacêutico, ao permitir a transição entre o conhecimento teórico consolidado ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e a sua aplicação prática em contexto real. Durante seis meses na Farmácia Positiva, pude vivenciar, de forma progressiva e integrada, a realidade do exercício farmacêutico comunitário, onde a intervenção profissional é diária, próxima e impactante na vida dos utentes.

A farmácia comunitária representa uma das linhas da frente do sistema de saúde, sendo frequentemente o primeiro ponto de contacto da população com um profissional de saúde. Neste sentido, tornou-se evidente, ao longo do estágio, a importância do farmacêutico estar técnica e humanamente preparado para responder com rigor, empatia e responsabilidade às mais diversas situações clínicas e sociais. A capacidade de interpretar sinais e sintomas, aconselhar terapias adequadas, esclarecer dúvidas e, quando necessário, encaminhar o utente para um médico, constitui uma responsabilidade central da profissão. Ao longo deste percurso, tive oportunidade de aplicar e aprofundar competências clínicas, comunicacionais e científicas, quer através de atividades de rastreio e aconselhamento, quer através de iniciativas de promoção da literacia em saúde e da realização de tarefas técnicas e formativas. Esta experiência foi decisiva não só para o desenvolvimento das minhas capacidades profissionais, mas também para reforçar a consciência do valor social da profissão farmacêutica, cuja atuação é essencial na proximidade, na prevenção e na continuidade dos cuidados de saúde.

O estágio revelou-se, assim, um ponto de viragem na minha formação, preparando-me de forma sólida para o exercício profissional responsável, ético e comprometido com o bem-estar da população.

Bibliografia

1. Mehta, N. N., Yu, Y., Pinnelas, R., Krishnamoorthy, P., Shin, D. B., Troxel, A. B., & Gelfand, J. M. (2011b). Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *The American Journal of Medicine*, 124(8), 775.e1-775.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.03.028>
2. Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
3. INFARMED, I.P. *Farmacopeia Portuguesa*. 9.^a ed. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; 2020.
4. INFARMED, I.P. *Formulário Galénico Português*. 3.^a ed. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; 2022.
5. Samarasekera, E., Sawyer, L., Wonderling, D., Tucker, R., & Smith, C. (2013b). Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*, 168(5), 954–967. <https://doi.org/10.1111/bjd.12276>
6. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A., Koo, J. Y., Lebwohl, M., Lim, H. W., Van Voorhees, A. S., Beutner, K. R., & Bhushan, R. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(4), 643–659. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.032>
7. ANF. *Requisitos de Controlo Metrológico de Equipamentos na Farmácia*. CEDIME. Disponível em: ANF Online [Acedido a 15 Maio 2024]
8. Despacho n.º 18694/2010. Diário da República, 2.ª série — N.º 242 — 16 de dezembro de 2010. https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf
9. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, 1.ª série - B. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
10. Nicolaides, A. N. (2000). Investigation of chronic venous insufficiency. *Circulation*, 102(20). <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.20.e126>

11. Bergan, J. J., Schmid-Schönbein, G. W., Smith, P. D. C., Nicolaides, A. N., Boisseau, M. R., & Eklof, B. (2006). Chronic venous disease. *New England Journal of Medicine*, 355(5), 488–498. <https://doi.org/10.1056/nejmra055289>
12. Beebe-Dimmer, J. L., Pfeifer, J. R., Engle, J. S., & Schottenfeld, D. (2004). The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*, 15(3), 175–184. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.05.015>
13. Eberhardt, R. T., & Raffetto, J. D. (2014). Chronic venous insufficiency. *Circulation*, 130(4), 333–346. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.006898>
14. Callegari S.r.l. Pletix – Pneumatic Plethysmography System [Internet]. MedicalOnex. <https://medicalonex.com/callegari-25402/product/pletix> [Acedido a 25 Maio 2024]
15. Poerschke, R. A., Silveira, D. A., Lodi, P., Tilton, W., Marx, G., & Lampert, A. S. (2012). Vascularização temporária de membros isquêmicos por meio de shunt arteriomedular: trabalho experimental. *Jornal Vascular Brasileiro*, 11(1), 29–33. <https://doi.org/10.1590/s1677-54492012000100006>
16. Rabe, E., Breu, F., Cavezzi, A., Smith, P. C., Frullini, A., Gillet, J., Guex, J., Hamel-Desnos, C., Kern, P., Partsch, B., Ramelet, A., Tessari, L., & Pannier, F. (2013). European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology the Journal of Venous Disease*, 29(6), 338–354. <https://doi.org/10.1177/0268355513483280>
17. Leiter, U., & Garbe, C. (2009). Epidemiology of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer—The Role of Sunlight. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 89–103. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_8
18. Gallagher, R. P., & Lee, T. K. (2006). Adverse effects of ultraviolet radiation: A brief review. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 119–131. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.011>
19. Cadet, J., Douki, T., & Ravanat, J. (2014). Oxidatively generated damage to cellular DNA by UVB and UVA radiation,. *Photochemistry and Photobiology*, 91(1), 140–155. <https://doi.org/10.1111/php.12368>
20. Cadet, J., & Douki, T. (2011). Oxidatively generated damage to DNA by UVA radiation in cells and human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(5), 1005–1007. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.51>

21. Quijas, G., Haliński, Ł. P., Gobis, K., Bojanowski, R., & Bojanowski, K. (2022). Synthesis and new skin-relevant properties of the salicylic acid ester of bakuchiol. *Natural Product Research*, 37(5), 734–742. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2089882>
22. Kleboko, J., Ossowicz-Rupniewska, P., Świątek, E., Szachnowska, J., Janus, E., Taneva, S. G., Krachmarova, E., & Guncheva, M. (2021). Salicylic acid as ionic liquid formulation may have enhanced potency to treat some chronic skin diseases. *Molecules*, 27(1), 216. <https://doi.org/10.3390/molecules27010216>
23. Sidhu, H., & Capalash, N. (2021). Synergistic anti-cancer action of salicylic acid and cisplatin on HeLa cells elucidated by network pharmacology and in vitro analysis. *Life Sciences*, 282, 119802. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119802>
24. Meng, Y., Han, S., Yin, J., & Wu, J. (2023). Therapeutic Copolymer from Salicylic Acid and L-Phenylalanine as a Nanosized Drug Carrier for Orthotopic Breast Cancer with Lung Metastasis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(35), 41743–41754. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c08608>
25. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Salicylic acid (CAS No. 69-72-7) - Submission III. European Commission; 2023 Jun 15. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/sccs_o_268.pdf [Acedido a 1 de Junho 2024]
26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on quality and equivalence of topical products. EMA/CHMP/QWP/708282/2018. London: EMA; 2021 Jun. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf [Acedido a 3 de Junho 2024]
27. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines – 23rd list. Geneva: WHO; 2023 Jul. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01> [Acedido a 3 de Junho 2024]
28. Sambyal, K., & Singh, R. V. (2021). Production of salicylic acid; a potent pharmaceutically active agent and its future prospects. *Critical Reviews in Biotechnology*, 41(3), 394–405. <https://doi.org/10.1080/07388551.2020.1869687>
29. Yeasmin, F., & Choi, H. W. (2020). Natural salicylates and their roles in human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9049. <https://doi.org/10.3390/ijms21239049>

30. Ding, Y., Fan, B., Zhu, C., & Chen, Z. (2023). Shared and related molecular targets and actions of salicylic acid in plants and humans. *Cells*, 12(2), 219. <https://doi.org/10.3390/cells12020219>
31. Ma, S., Gobis, K., Swindell, W. R., Chaudhuri, R., Bojanowski, R., & Bojanowski, K. (2017). Synthesis and activity of the salicylic acid ester of bakuchiol in psoriasis-surrogate keratinocytes and skin substitutes. *Clinical and Experimental Dermatology*, 42(3), 251–260. <https://doi.org/10.1111/ced.13024>
32. Gnanaprakasam, J. R., López-Bañuelos, L., & Vega, L. (2020b). Anacardic 6-pentadecyl salicylic acid induces apoptosis in breast cancer tumor cells, immunostimulation in the host and decreases blood toxic effects of taxol in an animal model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 410, 115359. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115359>
33. Thakkar, A., Chenreddy, S., Wang, J., & Prabhu, S. (2015). Ferulic acid combined with aspirin demonstrates chemopreventive potential towards pancreatic cancer when delivered using chitosan-coated solid-lipid nanoparticles. *Cell & Bioscience*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13578-015-0041-y>
34. Arbit, E., & Kidron, M. (2017). Oral insulin Delivery in a Physiologic context: review. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 11(4), 825–832. <https://doi.org/10.1177/1932296817691303>
35. Seyam, S., Nordin, N. A., & Alfatama, M. (2020). Recent progress of Chitosan and Chitosan Derivatives-Based Nanoparticles: *Pharmaceutical Perspectives of oral insulin delivery*. *Pharmaceuticals*, 13(10), 307. <https://doi.org/10.3390/ph13100307>
36. Xiao, Y., Tang, Z., Wang, J., Liu, C., Kong, N., Farokhzad, O. C., & Tao, W. (2020). Oral Insulin Delivery Platforms: Strategies to address the biological barriers. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(45), 19787–19795. <https://doi.org/10.1002/anie.202008879>
37. Gedawy, A., Martinez, J., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2017b). Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(2), 197–213. <https://doi.org/10.1111/jphp.12852>
38. Fonte, P., Araújo, F., Reis, S., & Sarmiento, B. (2013). Oral Insulin Delivery: How Far are We? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(2), 520–531. <https://doi.org/10.1177/193229681300700228>

39. Sonaje, K., Chen, Y., Chen, H., Wey, S., Juang, J., Nguyen, H., Hsu, C., Lin, K., & Sung, H. (2010). Enteric-coated capsules filled with freeze-dried chitosan/poly(γ -glutamic acid) nanoparticles for oral insulin delivery. *Biomaterials*, 31(12), 3384–3394. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.042>
40. Almeida, A., & Souto, E. (2007c). Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.007>
41. Beloqui, A., Solinís, M. Á., Rodríguez-Gascón, A., Almeida, A. J., & Prétat, V. (2015). Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine Nanotechnology Biology and Medicine*, 12(1), 143–161. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.09.004>
42. Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Prétat, V. (2020). Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Pharmaceutics*, 12(12), 1194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
43. Gaballa, H., & Theato, P. (2019). Glucose-Responsive polymeric micelles via boronic Acid–Diol complexation for insulin delivery at neutral pH. *Biomacromolecules*, 20(2), 871–881. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01508>
44. Chen, M., Sonaje, K., Chen, K., & Sung, H. (2011). A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery. *Biomaterials*, 32(36), 9826–9838. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.087>
45. Chen, Y., Li, P., Modica, J. A., Drout, R. J., & Farha, O. K. (2018). Acid-Resistant Mesoporous Metal–Organic Framework toward Oral Insulin Delivery: Protein Encapsulation, Protection, and Release. *Journal of the American Chemical Society*, 140(17), 5678–5681. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02089>
46. Abramson, A., Caffarel-Salvador, E., Khang, M., Dellal, D., Silverstein, D., Gao, Y., Frederiksen, M. R., Vegge, A., Hubálek, F., Water, J. J., Friderichsen, A. V., Fels, J., Kirk, R. K., Cleveland, C., Collins, J., Tamang, S., Hayward, A., Landh, T., Buckley, S. T., . . . Traverso, G. (2019). An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*, 363(6427), 611–615. <https://doi.org/10.1126/science.aau2277>
47. Santalices, I., Vázquez-Vázquez, C., Santander-Ortega, M. J., Lozano, V., Araújo, F., Sarmiento, B., Shrestha, N., Prétat, V., Chenlo, M., Alvarez, C. V., Benetti, F., Cuñarro, J.,

- Tovar, S., Torres, D., & Alonso, M. J. (2021). A nanoemulsion/micelles mixed nanosystem for the oral administration of hydrophobically modified insulin. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(2), 524–545. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00920-x>
48. Maher, S., Mersny, R. J., & Brayden, D. J. (2016). Intestinal permeation enhancers for oral peptide delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106, 277–319. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.005>
49. Eldor, R., Neutel, J., Homer, K., & Kidron, M. (2021). Efficacy and safety of 28-day treatment with oral insulin (ORMD-0801) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 23(11), 2529–2538. <https://doi.org/10.1111/dom.14499>

Anexos

Anexo 1 – Rótulo do medicamento manipulado de vaselina salicilada a 5%

Nome do Medicamento:	Vaselina Salicilada a 5%
Composição:	Ácido Salicílico 5% p/p, Vaselina q.b. para 100g
Quantidade:	100 g
Modo de Administração:	Uso externo. Aplicar na pele limpa 1 a 2 vezes por dia, conforme prescrição.
Data de Preparação / Validade:	29/05/2024 / 29/07/2024
Observações:	Conservar em local fresco e seco. Manter fora do alcance das crianças.
Lote nº:	AD742001DS

⚠ USO EXTERNO

Anexo 2 – Dispositivo médico Pletix®

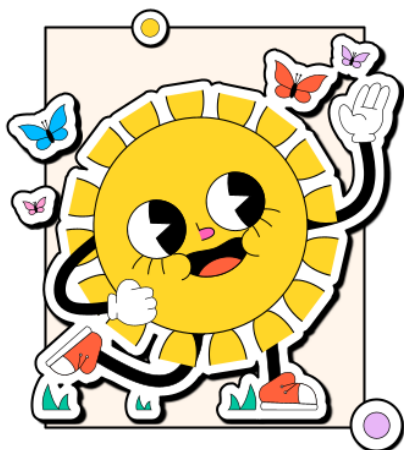
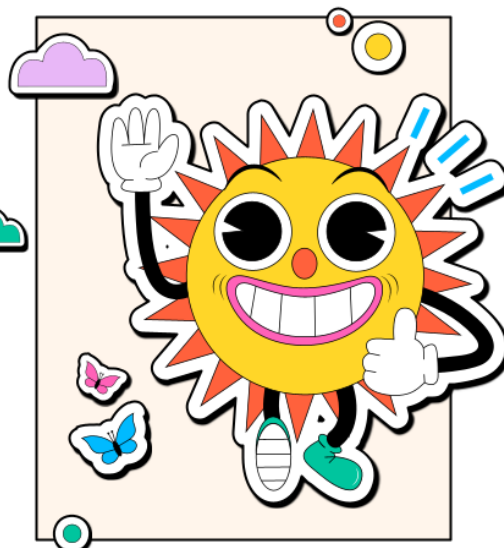




A importância da proteção solar



Gabriel José Vieira da Silva
UP201807014



01

O que é a radiação solar?

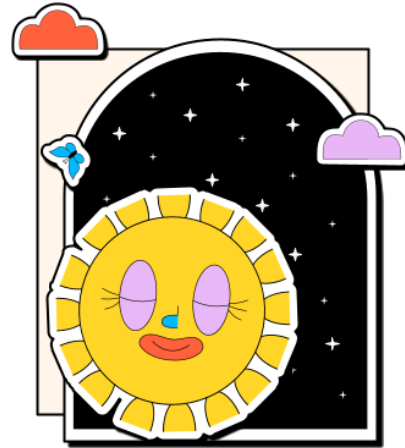


01 – O que é a radiação solar?

O sol emite raios de luz (radiação solar) que nos aquecem e ajudam as plantas a crescer, mas nem todos são bons para nós! Alguns podem ser perigosos para a nossa pele.

Há dois tipos de raios maus para nós:

UVA e UVB

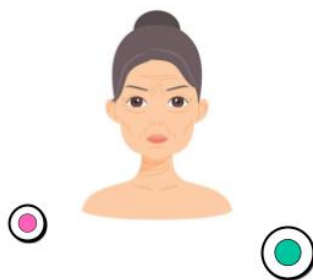


01 – O que é a radiação solar?



UVA - Penetram profundamente na pele e podem causar envelhecimento

UVB - Podem queimar a pele e causar vermelhidão





02

Porque devemos nos proteger do sol?

02 – Porque devemos nos proteger do sol?



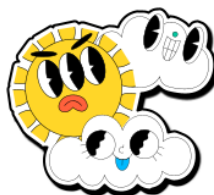
Benefícios do Sol

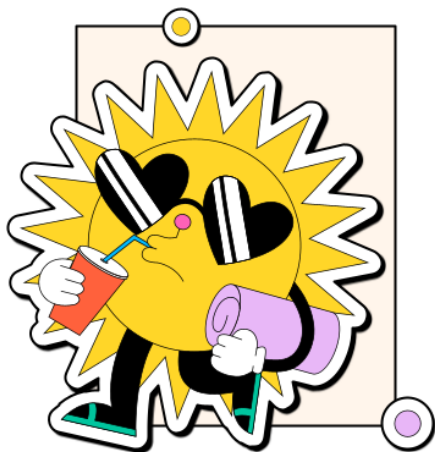
- O sol é importante para nossa saúde pois é ele que nos ajuda a produzir vitamina D.



Perigos do Sol

- Queimaduras solares;
- Envelhecimento da pele;
- Aumento do risco de câncer de pele.





03

Como nos podemos proteger do sol?



03 – Como nos podemos proteger do sol?



Uso de Protetor Solar:

- O protetor solar é um “escudo” que protege nossa pele dos raios maus.

Dica: Escolher um protetor com FPS 50 ou mais, aplicar 30 minutos antes de sair de casa e reaplicar a cada 2 horas.



Evitar o Sol no Horário de Pico:

- “O sol é mais forte entre 10h e 16h, por isso, é melhor brincar na sombra nesse período.”



Roupas e Acessórios:

- Usar chapéu, óculos de sol e roupas de manga longa ajuda a proteger a pele.”





04

Como aplicar o protetor solar corretamente?

04 – Como aplicar o protetor solar corretamente?



Zonas a Aplicar:

Devemos passar o protetor em todas as partes expostas do corpo, incluindo rosto, orelhas, pescoço e pés.



Jogo Divertido:

Exemplificar, com gestos, onde é que devo passar o protetor



05

Mitos e Verdades Sobre a Proteção Solar

05 – Mitos e Verdades Sobre a Proteção Solar

Mito 1: "Se está nublado, não preciso de protetor."

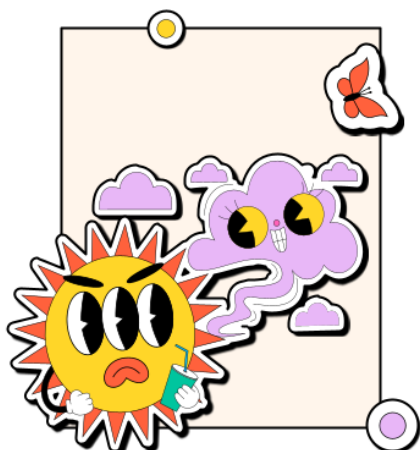
- **Verdade:** Os raios UV atravessam as nuvens, por isso precisamos de proteção mesmo em dias nublados.



Mito 2: "Pessoas com pele escura não precisam de protetor solar."

- **Verdade:** Todos nós precisamos de proteção, independentemente da cor da nossa pele.





06

Importância da Hidratação

06 – Importância da Hidratação

Hidratação:

- Além do protetor solar, é muito importante beber bastante água para manter a nossa pele saudável.

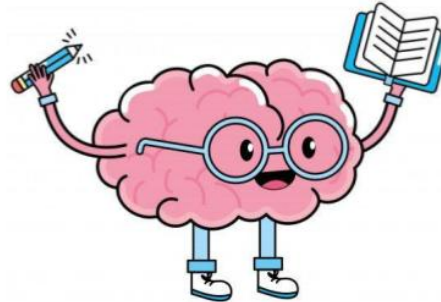
Dica: Levar sempre uma garrafinha de água ao sair.



Quiz



- Qual o horário em que devemos evitar apanhar sol?
- Quais os diferentes tipos de raios que existem?
- Quais os benefícios do sol?
- Indica 2 perigos do sol.



Conclusão



É muito importante protegemo-nos do sol e é um cuidado que todos devemos ter.

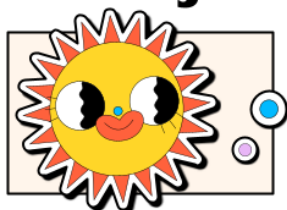
- Cuidar da pele hoje significa ter uma pele saudável no futuro. Temos que nos lembrar de nos proteger e aproveitar o sol com segurança!



Alguma pergunta?



**Obrigado
pela
atenção!**



Anexo 4 - PowerPoint para a formação interna “Ácido Salicílico – Um Mundo de Possibilidades”



Ácido Salicílico

Um mundo de possibilidades

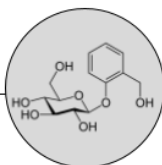
Gabriel José Vieira da Silva
up201807014

Prespetiva Histórica



Séc XIV A.C.

Aristóteles terá prescrito folhas e cascas de salgueiro para reduzir dores e febre durante o parto



Séc. XIX

Aumento crescente do uso da salicilina pela descoberta das suas propriedades anti-inflamatórias



1874

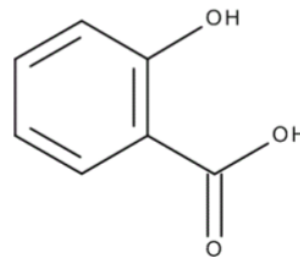
Salicina sintética começa a ser comercializada



1897

Ácido acetil-salicílico (aspirina), salicilato mais usado e reconhecido, é produzido pela Bayer pela 1ª vez

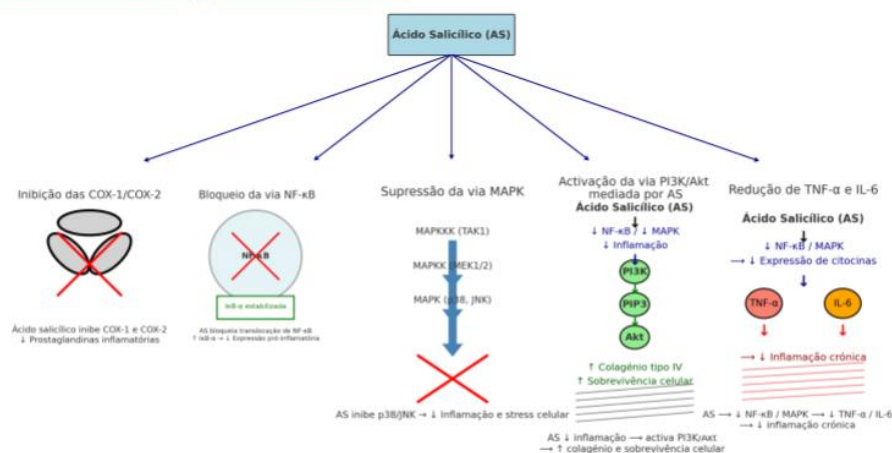
Estrutura e Propriedades do Ácido Salicílico



- Derivado natural da casca do salgueiro branco (*Salix alba*)
- Isolado por Raffaele Piria em 1838 a partir da salicina
- Composto fenólico com fórmula molecular $C_7H_6O_3$
- Propriedades: pH ácido ($\sim 2,4$), fluorescência, solubilidade em solventes polares
- Importância na história da farmacologia moderna
- Utilizado na dermatologia, reumatologia, cardiologia, cosmética e biotecnologia

Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid; a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. Crit Rev Biotechnol. 2020;40(6):779–803. doi:10.1080/07388531.2020.1869687.

Mecanismos de Ação Molecular



Referências: Amorfrutinas S, Gómez-Gavero M, Rodríguez-Barbero A. Multitarget Molecules in Inflammatory Signaling Pathways: The Case of Salicylic Acid. Int J Mol Sci. 2020;21(2):9049. doi:10.3390/ijms21239049. Cells Editorial Team. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Mechanisms of Salicylic Acid: Recent Advances. Cells. 2023;12(2):219. doi:10.3390/cells12020219.

Mecanismos de Ação Molecular

- Inibição competitiva e reversível da COX-1 e COX-2 $\rightarrow$ ∇ prostaglandinas (PGE₂)
- Bloqueio do NF- κ B $\rightarrow$ estabiliza I κ B- α $\rightarrow$ ∇ TNF- α , IL-1 β , IL-6
- Inibição das MAPKs (p38, JNK) $\rightarrow$ regula apoptose e stress oxidativo
- Ativação da via PI3K/Akt $\rightarrow$ expressão de colagénio tipo IV e proteínas regenerativas
- Efeito antioxidante e neuroprotetor por estimulação de HSPs (ex: HSP70)
- Modula vias endocanabinoides e homeostase redox

Referências: Amorfrutinas S, Gómez-Gaviro M, Rodríguez-Barbero A. Multitarget Molecules in Inflammatory Signaling Pathways: The Case of Salicylic Acid. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):9049. doi:10.3390/ijms21239049. Cells Editorial Team. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Mechanisms of Salicylic Acid: Recent Advances. *Cells*. 2023;12(2):219. doi:10.3390/cells12020219.

Aplicações Dermatológicas

- Acne vulgar: reduz comedões e inflamação, atua sobre *P. acnes*
- Psoríase: auxilia na remoção de escamas e regula a inflamação
- Dermatite seborreica: combate *Malassezia*, regula a oleosidade
- Verrugas e calosidades: esfoliação controlada do estrato córneo
- Aplicação em cremes, loções, géis, pensos queratolíticos
- Coadjuvante em tratamentos estéticos e dermocosméticos

Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid; a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. *Crit Rev Biotechnol*. 2020;40(6):779–803. doi:10.1080/07388551.2020.1869687.

Aplicações Sistêmicas

- Aspirina (ácido acetilsalicílico): prevenção de eventos trombóticos
- Mesalazina e sulfassalazina: atuação local na mucosa intestinal
- Bismuto subsalicilato: tratamento de diarreia e infecções por *H. pylori*
- Agente anti-inflamatório, antipirético e analgésico
- Utilização oral limitada devido a irritação gástrica

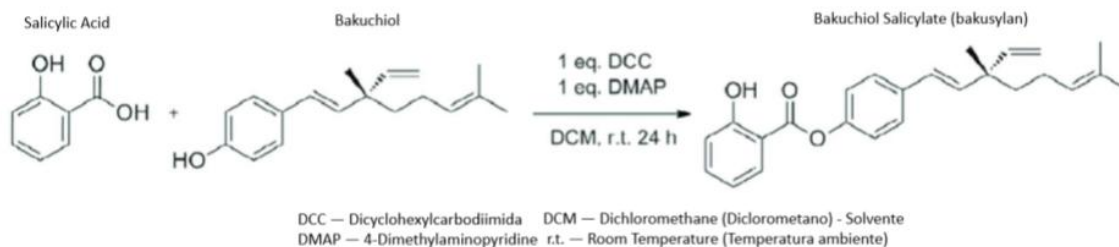
Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid; a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. Crit Rev Biotechnol. 2020;40(6):779-803. doi:10.1080/07388531.2020.1869687.

Derivado Inovador: Bakusylan

- Novo éster entre AS e bakuchiol: antioxidante e antiacneico
- ⚡ Lipofilicidade ➡ maior penetração cutânea
- Estável em diferentes pH, temperaturas e condições de luz
- Estimula colagénio tipo IV ➡ reforça a junção dermoepidérmica
- Potencial em produtos antienvhecimento e cicatrizantes

Referência: Eisenreich W, Joshi S, Pandya S, et al. Synthesis and new skin-relevant properties of the salicylic acid ester of bakuchiol. J Chem Technol Biotechnol. 2022;97(10):2849-2857. doi:10.1002/jctb.7187.

Derivado Inovador: Bakusylan



Referência: Eisenreich W, Joshi S, Pandya S, et al. Synthesis and new skin-relevant properties of the salicylic acid ester of bakuchiol. J Chem Technol Biotechnol. 2022;97(10):2849–2857. doi:10.1002/jctb.7187.

SA-ILs: Líquidos Iônicos Terapêuticos

- Formados por combinação de AS com cátions bioativos (ex: derivados de aminoácidos)
- Propriedades: higroscópicos, mais estáveis e solúveis
- Efeitos anti-inflamatórios: inibem PGE₂, TNF- α , IL-6
- Atividade antimicrobiana contra bactérias Gram⁺ e Gram⁻, fungos
- Hidratação da pele e reforço da barreira cutânea
- Formulações inovadoras: sprays, pensos, sistemas transdérmicos

Referência: Radošević K, Cvjetko Bubalo M, Gaurina Srček V, et al. Salicylic Acid-Derived Ionic Liquids: New Therapeutic Entities with Enhanced Activity. Molecules. 2022;27(6):216. doi:10.3390/molecules27060216.

Tecnologias Avançadas de Entrega

- Encapsulamento em nanopartículas: proteção e liberação prolongada
- Lipossomas e emulsões múltiplas: aplicação tópica melhorada
- Filmes poliméricos: aderência e aplicação localizada
- Alvo terapêutico: menor toxicidade, mais eficácia
- Novas possibilidades em medicina regenerativa e personalizada

Referências: Zhang Y, Fu X, Zhao S, et al. Thermoresponsive Hydrogel Embedded with Salicylic Acid-Loaded Lipid Nanoparticles for Accelerated Wound Healing. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(3):41234–41245. doi:10.1021/acsami.3c12330. Bansal S, Arora S, Singh R, et al. Formulation and evaluation of salicylic acid-based topical nanogel for acne. Int J Pharm. 2015;478(1):132–139. doi:10.1016/j.jpharm.2014.11.052.

Produção Sustentável

- Vias biossintéticas em plantas: isocorismato e fenilalanina (PAL)
- Vias microbianas: Pseudomonas, Mycobacterium, E. coli modificada
- Vantagens: ciclos curtos, baixo custo, ecoeficiência
- Produção industrial escalável sem solventes agressivos
- Alinhado com os princípios da química verde

Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid; a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. Crit Rev Biotechnol. 2020;40(6):779–803. doi:10.1080/07388531.2020.1869687.

Papel do Farmacêutico Comunitário

- Avaliar tipo de pele, patologia e formulação mais adequada
- Explicar modo e frequência de aplicação
- Alertar para efeitos adversos e interações (ex: uso com retinóides)
- Monitorização terapêutica e adaptação do tratamento
- Contribuição para adesão terapêutica e educação em saúde

Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid; a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. Crit Rev Biotechnol. 2020;40(6):779-803. doi:10.1080/07388531.2020.1869687.

Perspetivas Futuras

- Co-administração com quimioterápicos: sinergia e menor toxicidade
- Derivados salicílicos com propriedades antitumorais e imunomoduladoras
- Nanopartículas direcionadas para tumores com mínimos efeitos colaterais
- Aplicações em cancro da mama, colo do útero e pâncreas
- Papel emergente em neuroproteção e modulação epigenética

Referências: Sinha S, Dwivedi N, Tao S, et al. Salicylic acid as a cancer therapeutic: molecular mechanisms and clinical prospects. Biochem Pharmacol. 2021;190:114627. doi:10.1016/j.bcp.2021.114627. González R, Valero MS, Hernández-García S, et al. Anticancer activity of novel salicylic acid derivatives in breast and colon cancer cells. Biomed Pharmacother. 2020;132:110835. doi:10.1016/j.biopha.2020.110835.

Desafios Atuais

- Solubilidade e permeação cutânea ainda limitadas
- Risco de irritação com uso excessivo ou em pele sensibilizada
- Falta de estudos clínicos robustos sobre novos derivados
- Necessidade de validação de segurança a longo prazo
- Integração com tecnologias digitais e medicina de precisão



Referências: Cells Editorial Team. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Mechanisms of Salicylic Acid: Recent Advances. *Cells*. 2023;12(2):219. doi:10.3390/cells12020219. Radošević K, Cvjetko Bubalo M, Gaurina Srček V, et al. Salicylic Acid-Derived Ionic Liquids: New Therapeutic Entities with Enhanced Activity. *Molecules*. 2022;27(1):216. doi:10.3390/molecules27010216.

Conclusões

- AS continua a ser relevante devido à sua versatilidade e história
- Atuação em várias vias moleculares ➤ aplicação alargada
- Derivados como SA-ILs e bakusylan mostram inovação terapêutica
- Papel central do farmacêutico na seleção e orientação
- Uma molécula do passado com grande futuro



Referência: Taylor & Francis Online. Production of Salicylic Acid: a Potent Pharmaceutically Active Agent and Its Future Prospects. *Crit Rev Biotechnol*. 2020;40(6):779-803. doi:10.1080/07388531.2020.1869687.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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