



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bernardo Neves da Costa Rodrigues

M

2024-2025

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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 02 de julho de 2025

Bernardo Neves Costa Rodrigues

Resumo

No âmbito do programa curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), realizei o estágio curricular na Farmácia do Padrão da Légua em Matosinhos. No presente relatório detalha-se alguns serviços prestados, atividades realizadas, e os temas abordados durante o período de estágio, que, de forma significativa contribuíram e ajudaram no desenvolvimento das minhas capacidades profissionais, científicas e humanas.

Durante o estágio participei em múltiplas áreas de atuação da farmácia comunitária. Estive presente na gestão de stocks, controlo de prazos de validade, devoluções e organização de reservas e de encomendas, receção das mesmas, em que utilizei o sistema Spharm®. Por outro lado, participei ativamente na Preparação Individual de Medicamentos (PIM), um serviço fulcral na ajuda do doente polimedicado à adesão da terapêutica.

Ademais, realizei inúmeras atividades, entre elas, diversos tipos de monitorização de parâmetros bioquímicos, como a medição do colesterol total e/ou triglicerídeos, medição da glicemia e de pressão arterial. No caso específico da medição de pressão arterial realizei também o acompanhamento diário de uma grávida, por indicação do seu médico assistente.

Adicionalmente também me foi permitido colaborar na ação de vacinação sazonal da Gripe e Covid-19, no qual geri o processo de agendamento e stock.

Por último, iniciei o meu atendimento ao público através da observação inicial dos atendimentos realizados pelos funcionários, evoluindo gradualmente para atendimentos supervisionados, culminando em atendimentos autónomos, a partir de novembro. Através da possibilidade de realização de atendimentos de forma autónoma, capacitei-me na explicação, de forma detalhada e compreensível para a população, dos mecanismos de atuação de diversos fármacos, com especial destaque para a classe de anti-diabéticos.

Na duração total deste estágio primei sempre pela adaptação da comunicação com diferentes utentes, promovendo sempre o bom uso do medicamento, bem como a necessidade e incentivo de uma correta adesão à terapêutica instituída.

Na segunda parte deste relatório abordam-se dois temas atuais, o primeiro tema retrata a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção no adulto, com

a comparação dos fármacos mais utilizados no tratamento desta patologia. O segundo tema aborda a suplementação com creatina na mulher, destacando o impacto físico e psicológico da mesma, aquando da toma correta e constante deste suplemento.

Finalmente, concluo que este estágio e a realização deste relatório permitiu a consolidação de conhecimentos adquiridos durante o MICF e a correta aplicação dos mesmos.

Agradecimentos

Quero agradecer a minha orientadora, Professora Doutora Manuela Morato, pela constante disponibilidade, ajuda e compreensão ao longo deste processo.

À minha família, por todo o apoio que me proporcionaram durante todo o curso.

Aos meus amigos, por sempre estarem lá para mim e se preocuparem com o meu bem-estar.

Agradecer a minha namorada, por ser casa, chão, âncora e terraço, com todo o seu apoio este percurso tornou-se mais solarengo e feliz.

Índice geral

Declaração de Integridade	ii
Resumo	iii
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice Figuras	viii
Índice Tabelas	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
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 - Exemplos de atividades desenvolvidas	5
Atividade 1: Acompanhamento da pressão arterial numa grávida	5
Atividade 2: Esclarecimento de dúvidas relativamente a antidiabéticos ..	7
Atividade 3: Medição do valor de colesterol total e aconselhamento	8
Atividade 4 - Aconselhamento dermocosmético	10
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	12
Tema 1 – Tratamento da PHDA no Adulto: comparação entre Metilfenidato e Lisdexanfetamina	12
Introdução	12
Epidemiologia	13
Etiologia e Fisiopatologia	14
Diagnóstico	15
Comorbilidades e complicações associadas	16
Tratamento	17
Comparação entre MPH e LDX	18
Conclusão	23
Tema 2 – Suplementação com Creatina na Mulher	24
Introdução	24
Produção e armazenamento	25
Mecanismo de ação	26
Legislação acerca da suplementação alimentar	27

Porquê suplementar	29
Efeitos colaterais.....	31
Populações específicas	32
Conclusão	33
Conclusão global.....	34
Bibliografia.....	35

Índice Figuras

Figura 1: Estrutura química do metilfenidato e da lisdexanfetamina.....	19
Figura 2: Estrutura química da creatina.....	24
Figura 3: Esquema síntese endógena de creatina	24

Índice Tabelas

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.....	2
--	---

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT1A: Recetor 5-hidroxitriptamina 1^a

ADHD-RS-IV: *Attention deficit and hyperactivity disorder rating scale from DSM-IV*

ADP: Adenosina difosfato

AGAT: L-arginina-glicina amidinotransferase

APA: American Psychiatric Association

ATP: Adenosina trifosfato

CAARS: *Conners' Adult ADHD Rating Scale*

DAT1: Proteína Transportadora da Dopamina

DRx: Recetor de Dopamina 1/2/5

DSM: Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais

GAMT: Guanidinoacetato Metiltransferase

IGF-1: Insulin growth factor-1

LDX: Dimesilato de lisdexanfetamina

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MPH: Metilfenidato

NET: Proteína Transportadora da Noradrenalina

OROS-MPH: Metilfenidato de libertação prolongada

PHDA: Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

SERT: Transportador da Serotonina

TAAR1: *Trace Amine-Receptor 1*

VMAT2: *Vesicular Monoamine Transporter 2*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O Estágio Curricular decorreu entre o dia 1 de setembro de 2024 e 28 de fevereiro de 2025 na Farmácia Padrão da Légua, em Custóias, localizada no concelho de Matosinhos, contando já com 91 anos de história. O horário de funcionamento da farmácia é entre as 8:30-21:30 nos dias úteis, 9:00-19:00 aos sábados, encerrando aos domingos e feriados. Esta farmácia, encontra-se sob a responsabilidade da direção técnica da Dra. Rosário Ferreira, e é composta por uma equipa de dez farmacêuticos, uma coordenadora de marketing, uma auxiliar administrativa e pela gerente responsável da farmácia.

A farmácia disponibiliza no seu leque de serviços a administração de vacinas ou injetáveis, sendo também um ponto de recolha do ValorMed e do Agulhão, permitindo a recolha de embalagens vazias ou fora de prazo de medicamentos, bem como de agulhas utilizadas em injetáveis como insulinas ou utilizadas para medição da glicemia capilar no domicílio. Adicionalmente, encontra-se habilitada para a avaliação de parâmetros bioquímicos, como a glicemia capilar, colesterol total e triglicerídeos, e ainda para a avaliação de sinais vitais, como a pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura corporal.

A farmácia oferece ainda uma extensa gama de serviços diferenciados, como consultas de nutrição, podologia e aconselhamento dermocosmético, através de um agendamento prévio.

2- Cronograma e sua explicação

Neste capítulo estão descritas as diferentes atividades desempenhadas durante os 6 meses de estágio curricular, setembro a fevereiro, cujo cronograma se encontra na tabela 1.

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.

Atividades Desenvolvidas	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev
Armazenamento e etiquetagem de produtos	X	X	X	X	X	X
Reposição de lineares e expositores	X	X	X	X	X	X
Receção de encomendas	X	X	X	X	X	X
Gestão de Reservas	X	X	X	X	X	X
Controlo de validade	X	X	X	X	X	X
Inventário	X	X	X	X	X	X
Consulta de receituário	X	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos		X	X	X	X	X
Preparação Individualizada da Medicação (PIM's)		X				
Preparação de medicamentos manipulados				X		
Observação de atendimentos		X	X			
Atendimento e aconselhamento farmacêutico (com supervisão)		X	X	X		
Atendimento e aconselhamento farmacêutico (Autônomo)			X	X	X	X
Vacinação Sazonal Gripe e Covid 19 - Marcação das Vacinas, Receção, Agendamento	X	X	X	X		

Durante o mês de setembro, trabalhei no *BackOffice*, tendo sido acompanhado pela auxiliar administrativa e exercendo funções que incluíam a receção de encomendas, armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, etiquetagem e reposição de lineares e expositores. Ao iniciar o estágio por esta componente permitiu-me tomar conhecimento dos diversos produtos existentes nesta farmácia e no mercado, bem como, melhor compreender a sua composição,

indicação e similares no mercado. Ademais, o conhecimento da estrutura e organização adotada pela farmácia tornou-se benéfico aquando do atendimento ao balcão. Concomitantemente, iniciei em setembro a gestão dos agendamentos da vacinação sazonal da Gripe e Covid 19, bem como da receção, armazenamento e gestão de *stock* das vacinas, até ao mês de dezembro.

Diariamente, a Farmácia Padrão da Légua lida com um grande número de medicamentos e produtos de saúde geral. Com o objetivo de otimizar o seu armazenamento e dispensa, a farmácia conta com a ajuda de três robôs que automatizam estes mesmos processos. Assim, estes aumentam a velocidade, eficiência e produtividade da equipa, pois permitem a dedicação de mais tempo ao atendimento do utente. Deste modo, existe um centro operacional do sistema a MEDIMAT, este conecta os 2 restantes módulos, e realiza a dispensa de armazenamento, arrumação, e rearrumação, de modo a aumentar a eficácia de dispensa e de otimização do espaço existente permitindo o armazenamento de um maior número de itens. A MEDIMAT, é constituída por um computador, uma porta de enchimento semiautomático de medicamentos, e um espaço de armazenamento. Acoplado a esta temos um outro espaço de dispensa e armazenamento, a *SpeedBox*, que é o local onde se situam os medicamentos e produtos, mais dispensados, aumentando a rapidez de dispensa dos mesmos. Por último, a *Fill in Box* é responsável por receber, identificar, registar e direccionar os produtos para armazenagem, quer na MEDIMAT, quer na *SpeedBox*. Todo o processo ocorre de forma automática, auxiliando a farmácia aquando de grandes volumes de entrada de produtos.

A Farmácia Padrão da Légua é gerida através do Spharm®, que permite toda a gestão de encomendas diárias e mensais diretamente dos fornecedores. A farmácia trabalha com 3 fornecedores principais, a Cooprofar, OCP e Empifarma. As encomendas são realizadas duas vezes por dia, ao final da manhã e da tarde, com as entregas respetivas ao final de tarde e na manhã do dia seguinte.

Mensalmente, participei nas atividades, quer de controlo de inventário, quer de controlo de validade, ambos realizados e comparados através de uma lista gerada pelo Spharm®, com os produtos em *stock*, e as informações contidas nas embalagens dos mesmos, como por exemplo, a sua validade.

Paralelamente, capacitaram-me em noções fiscais, dos diferentes tipos de receitas (eletrónicas desmaterializadas, eletrónicas materializadas e manuais), e os

seus elementos de validade, que necessitam de verificação e validação para que, o farmacêutico possa aceitar a receita e dispensar os medicamentos nela prescritos. A consulta de receitas foi realizada constantemente durante o estágio, com o intuito de aperfeiçoar a minha compreensão e interpretação das mesmas. No caso das receitas manuais, adquiri conhecimento sobre a necessidade de conferir e confirmar as mesmas por, pelo menos, mais um farmacêutico além do profissional que realiza o atendimento.

Na Farmácia Padrão da Léguas, a aferição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos é requisitada pelos utentes de forma diária, o que me permitiu, inicialmente, observar e receber orientações formativas sobre os procedimentos, passando rapidamente a executá-los de forma autónoma.

A farmácia está equipada também com um laboratório de manipulados onde pude auxiliar na preparação de uma formulação, uma solução de minoxidil a 5%, que ajuda na prevenção e tratamento da alopecia. Ademais, auxiliei na preparação das PIM's para um centro de cuidados de idosos e para particulares que requisitaram o serviço na farmácia.

Durante a totalidade do estágio, tanto no atendimento supervisionado como no autónomo, pude observar atentamente os atendimentos realizados pelos colegas farmacêuticos. Diariamente procurei aprender com cada colaborador e como o mesmo desempenhava as suas funções, questionando sempre que necessário e oportuno. Esta prática enriqueceu a minha experiência e contribuiu significativamente para o desenvolvimento da minha competência de atendimento.

Quanto ao atendimento ao público, incluindo a dispensa de medicamentos e o aconselhamento farmacêutico, revelou-se a componente mais desafiante, mas também mais enriquecedora do estágio. Durante o segundo mês, realizei atendimentos sob a supervisão dos diversos farmacêuticos em serviço, recebendo *feedback* constante, o que me permitiu identificar e superar falhas, moldando a minha postura profissional e desenvolvendo o meu estilo próprio de atendimento ao público.

3 - Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Acompanhamento da pressão arterial numa grávida

Contextualização:

Em setembro, num dos meus primeiros contactos com o público durante as medições de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, apresentou-se na farmácia uma grávida, na casa dos 30 anos, no segundo trimestre de gravidez. Foi aconselhada pelo seu médico de família a realizar um registo regular da pressão arterial, uma vez que, na consulta de rotina foram observados valores de pressão arterial sistólica entre 145 e 150 mmHg.

Desenvolvimento:

Os distúrbios hipertensivos durante o período gestacional podem dividir-se em quatro classes: hipertensão arterial prévia numa mulher que engravida; hipertensão gestacional (desenvolvida durante a gravidez); pré-eclâmpsia; pré-eclâmpsia numa mulher com hipertensão prévia à gestação. ⁽¹⁾

A manutenção de valores de pressão arterial dentro dos limites considerados normais (pressão arterial sistólica entre 120 e 140 mmHg e pressão arterial diastólica entre 70 e 90 mmHg) durante a gravidez é crucial para o bem-estar da gestante, bem como para o correto desenvolvimento fetal, visto que a presença de hipertensão arterial, prévia ou gestacional, incrementa o risco já aumentado de eventos trombóticos associados à gravidez. Ademais, pode levar à restrição do fluxo sanguíneo placentário e potenciar o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, descolamento prematuro da placenta, síndrome de HELLP, encefalopatia hipertensiva, entre outros. ^(1,2)

Assim, os valores utilizados para o diagnóstico de hipertensão arterial durante o período gestacional são uma pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg, em pelo menos duas medições com quatro horas de intervalo entre elas. ⁽²⁾ No entanto, ao avaliar a literatura verifica-se que o diagnóstico de hipertensão arterial gestacional é apenas possível a partir das vinte semanas de gestação. ^(1,2) Portanto, valores tensionais elevados previamente ao *cut-off* indicam a presença de hipertensão arterial prévia. Por exemplo, uma grávida que se apresente com valores tensionais consistentes de 150/99 mmHg, às 12 semanas de gestação, enquadra-se no diagnóstico de hipertensão prévia à gravidez e não hipertensão gestacional. ⁽²⁾

No caso da doente em questão, que se encontrava na vigésima primeira semana de gestação, a informação transmitida pelo seu médico terá sido da possibilidade de tratar-se de uma hipertensão gestacional. Este diagnóstico presuntivo baseou-se, segundo a doente, na ausência de registo de valores hipertensivos prévios e do aparecimento dos mesmos após as vinte semanas de gestação. ⁽³⁾

Neste sentido, realizou-se medições da pressão arterial quatro vezes por semana até às trinta e cinco semanas de gestação, com melhoria gradual dos valores tensionais. Inicialmente apresentava uma pressão arterial sistólica entre 145 e 150 mmHg, reduzindo até 130 mmHg, valor verificado na última medição. No entanto, os valores da pressão arterial diastólica mantiveram-se relativamente estáveis, na ordem dos 80 a 90 mmHg, ao longo de todo o seguimento. Adicionalmente, ao longo das semanas, a grávida partilhou que os valores aquando das visitas médicas estavam a normalizar, assemelhando-se aos verificados na farmácia.

No início do acompanhamento e ao longo do mesmo, aconselhou-se a grávida sobre medidas higieno-dietéticas, como a redução moderada do aporte de sal e cafeína, bem como uma correta higiene do sono, integrando assim a abordagem de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial. A grávida após as primeiras 4 medições iniciou com as recomendações, sendo que afirmava realizar caminhadas diárias, apenas consumir 1 café por dia e ter um horário de descanso mais fixo.

Apesar de esta grávida nunca ter apresentado valores tensionais que necessitasse de avaliação médica imediata, é necessário o conhecimento dos mesmos, sendo que, no caso de aparecimento de valores de pressão arterial sistólica iguais ou superiores a 180 mmHg ou valores de pressão arterial diastólica iguais ou superiores a 110 mmHg, a recomendação seria para se deslocar ao serviço de urgência mais próximo para ser avaliada por um médico. ⁽⁹¹⁾

Em suma, esta atividade permitiu a aquisição e consolidação de conhecimentos sobre o acompanhamento e algumas das recomendações necessárias durante o período da gestação, capacitando-me na melhor gestão desta sub-população.

Atividade 2: Esclarecimento de dúvidas relativamente aos antidiabéticos

Contextualização:

Durante um período de atendimento, uma utente, após realizar o seu pedido de levantamento de medicação crónica, questionou sobre os diferentes fármacos para controlo da Diabetes *mellitus* tipo 2, e respetivos mecanismos de ação. Assim, explicou-se a diferença entre antidiabéticos orais, como a metformina e antidiabéticos injetáveis, como o dulaglutido, bem como a diferença dos mesmos para a insulina.

Desenvolvimento:

Com o intuito de facilitar a compreensão sobre o tema, dividiu-se o esclarecimento entre a explicação breve da fisiopatologia da diabetes *mellitus* tipo 2 seguido da explicação dos fármacos questionados utilizando exemplos para facilitar a compreensão.

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma patologia multifatorial caracterizada pela desregulação do metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas resultante da secreção deficitária de insulina, da resistência à insulina ou uma combinação de ambas. ^(4,5) A diabetes mellitus tipo 2 é entre os três tipos principais (diabetes mellitus tipo 1, 2 e diabetes gestacional) a mais comum, correspondendo a cerca de 90% dos casos. ⁽⁵⁾

As alterações que ocorrem nesta patologia cursam inicialmente por uma diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina, provocando assim o que é conhecido como “resistência à insulina”. Esta resistência leva a que os transportadores de glicose não realizem a sua função de transporte intracelular da molécula, culminando no aumento da concentração de glicose no sangue. ⁽²⁴⁾ Os níveis superiores de glicose sanguínea promovem uma maior libertação de insulina pelas células beta pancreáticas. Sendo um estímulo permanente ocorre um mecanismo de feedback positivo que leva em última instância à destruição das células beta, produtoras de insulina. ⁽⁵⁾

Assim, e compreendendo o mecanismo básico inerente à patologia, procedeu-se à explicação sumária do mecanismo de ação da metformina, uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes. ⁽⁶⁾ Esta, atua através de três diferentes mecanismos: redução da produção hepática de glicose, inibindo a gliconeogénese e a glicogenólise; promoção de um aumento da sensibilidade

muscular à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica; retarda a absorção intestinal de glicose. ⁽⁶⁾

Relativamente aos antidiabéticos injetáveis, utilizou-se o dulaglutido como exemplo, explicando que é um análogo do *glucagon-like peptide-1*, uma incretina (hormona secretada pelo tubo digestivo em resposta à ingestão alimentar). ⁽³⁾ Desta forma, este fármaco atua como insulinoatrópico, estimulando tanto a secreção de insulina como a sua síntese, promovendo ainda o crescimento e a sobrevivência das células beta pancreáticas. ⁽⁴⁾

Adicionalmente, abordou-se um injetável em específico, a Toujeo®, composta por insulina glargina. Relembrou-se sobre a fisiologia explicada anteriormente, reforçando a existência de produção de insulina intrinsecamente ao organismo, em resposta da presença de altos níveis de glicose sanguínea. Assim, quando administrada realiza a mesma ação pela regulação dos níveis de glicose sérica, pela sua incorporação intracelular. ⁽⁵⁾

Por fim, a utente questionou sobre a necessidade de administração de diferentes unidades de insulina, ao qual se explica que essa necessidade advém do valor de glicemia capilar objetivado nas medições realizadas. Ou seja, caso o valor da glicemia seja elevado, de acordo com os valores indicados pelo médico, as unidades administradas devem aumentar baseadas na posologia prescrita.

Em suma, esta atividade permitiu a consolidação da compreensão da fisiopatologia da diabetes *mellitus* tipo 2 e das diversas escolhas terapêuticas. A análise dos mecanismos de ação da metformina, do dulaglutido e da insulina glargina aprofundou o meu entendimento sobre a atuação farmacológica frente às alterações metabólicas presentes nesta doença. Adicionalmente, reforçou a importância da monitorização da glicemia capilar para o ajuste individualizado da insulinoterapia conforme orientação médica.

Atividade 3: Medição do valor de colesterol total e aconselhamento

Contextualização:

No período de atendimento, um utente recorreu à farmácia, com vista a recorrer ao serviço que a farmácia disponibiliza de medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. O utente, homem na casa dos cinquenta anos sem antecedentes de relevo, encontrava-se interessado em medir os valores de colesterol total.

Desenvolvimento:

A dislipidemia é uma patologia que se caracteriza pelo aumento dos valores sanguíneos de colesterol sérico ou de triglicérides ou ainda pela diminuição dos valores de lipoproteína de alta densidade. A nível analítico o único parâmetro que é medido indiretamente é a lipoproteína de baixa densidade, e o seu valor pode ser obtido através da fórmula de Friedewald ou a fórmula de Martin-Hopkins. ⁽⁷⁾

O colesterol total sérico pode encontrar-se presente sob a forma de lipoproteínas de alta, baixa e muito baixa densidade, sendo que as duas últimas, são as principais responsáveis pelos fenómenos aterogénicos e consequentemente fatores de risco *major* para doença cardiovascular. ⁽⁷⁾

Assim, o nível considerado ótimo de colesterol total é 150 mg/dL, sendo que o limite superior da normalidade aceite é de 200 mg/dL. No caso do valor ótimo, 150 mg/dL, este corresponde, por sua vez, a um valor de lipoproteína de baixa densidade que ronda os 100 mg/dL. Assim, e tendo em conta as fórmulas referidas, concentrações superiores de colesterol total estão associadas a concentrações mais elevadas de lipoproteínas de baixa densidade, e consequentemente a maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. ⁽⁷⁾

No caso da medição dos níveis de colesterol total, segundo as recomendações da *European Atherosclerosis Society*, esta pode ser realizada sem jejum instituído, visto que, as alterações nos valores de colesterol total são mínimas, após a ingestão de alimentos, não comprometendo assim a estratificação de risco cardiovascular. ⁽⁷⁾ No entanto, constatou-se que, geralmente, os utentes da farmácia apresentam-se em jejum aquando da medição. No caso do utente em questão, este encontrava-se em jejum no momento da avaliação, sendo que o valor de colesterol total obtido foi de 300 mg/dL. Este valor foi obtido através da recolha de sangue capilar e medição, no aparelho *Accutrend Plus*.

Comparando o valor obtido com o limite superior da normalidade do valor de colesterol total conseguimos compreender que é superior ao recomendado. Adicionalmente, e devido à relação entre este e as lipoproteínas de baixa densidade é possível prever que o valor destas últimas esteja igualmente acima dos valores de referência. Assim, é importante o cálculo do risco cardiovascular do utente através do SCORE-2, que utiliza os valores de pressão arterial sistólica, colesterol total, sexo, idade, e se possui hábitos tabágicos ou não. Deste modo, por falta de

informação dos restantes parâmetros não foi possível o cálculo do seu risco cardiovascular.

Desta forma, o papel do farmacêutico cursa com a necessidade de alertar o utente sobre os riscos associados a esta patologia, como por exemplo, eventos trombóticos, bem como recomendar alterações de estilo de vida. As recomendações de medidas higieno-dietéticas basearam-se no aumento da atividade física semanal e na alteração da dieta, com o aumento do consumo de fibras e legumes e a redução do consumo de gorduras.

Por último, aconselhou-se o utente a abordar a alteração detectada junto do seu médico de família, com o intuito de realizar uma avaliação analítica do perfil lipídico, estadiar o seu risco cardiovascular e instituir uma terapêutica adequada se necessário.

Atividade 4 - Aconselhamento dermocosmético

Contextualização:

Mãe e filho adolescente dirigem-se à farmácia após consulta de dermatologia, com o intuito de levantar a medicação prescrita pelo médico, a isotretinoína. Adicionalmente, questionam sobre quais os produtos de dermocosmética que devem ser associados a este tratamento para otimizar a sua eficácia e reduzir os seus efeitos adversos.

Desenvolvimento:

A isotretinoína é uma substância ativa muito utilizada para o tratamento de casos moderados a graves de acne vulgar. Quimicamente trata-se de um retinóide de primeira geração, derivado da vitamina A/retinol, ⁽⁸⁾ que permite o aumento do *turnover* celular, culminando na diminuição do tamanho das glândulas sebáceas e consequentemente a redução da produção de sebo. Concomitantemente, ao reduzir a quantidade de sebo leva à redução da proliferação bacteriana nessas mesmas glândulas e assim promove a diminuição da inflamação associada. ⁽⁸⁾

Além das suas vantagens no tratamento do acne vulgar, a isotretinoína apresenta alguns efeitos adversos, principalmente a nível mucocutâneo, como pele seca (xerose), prurido, queilite, fotossensibilidade, entre outros. ⁽⁸⁾ Desta forma, a

utilização de produtos de dermocosmética acarreta elevada importância na prevenção e minimização destes efeitos. O uso consistente de hidratante facial e corporal, de protetor solar e de lavantes faciais não só permite a diminuição do risco dos efeitos adversos, como também, auxilia no tratamento do acne. Assim, cabe ao farmacêutico realizar uma boa avaliação do utente em questão e da sua pele, de modo a personalizar o aconselhamento e assegurar, dentro dos possíveis, a adesão à terapêutica.

No caso do adolescente, constatou-se que uma rotina extensa não seria a ideal pelo risco de incumprimento e optou-se pelos 3 pilares: lavagem, hidratação e proteção solar, a introduzir de forma faseada. Juntamente à explicação dada sobre os produtos recomendados referiu-se, de igual forma, qual a necessidade a realização de cada passo, para incutir no utente a responsabilidade de cumprir com o recomendado. As estratégias indicadas incluíram iniciar por lavagem facial noturna e proteção solar de manhã diária, com adição da hidratação facial cerca de uma semana após o início do esquema, de modo a habituar-se faseadamente à introdução dos produtos.

Após compreensão da informação transmitida e assegurando a inexistência de dúvidas por parte do jovem ou da mãe, demonstrando-nos sempre disponíveis para esclarecimentos em segundo tempo, deu-se por terminado o atendimento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tratamento da PHDA no Adulto: comparação entre Metilfenidato e Lisdexanfetamina

Introdução

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), é uma perturbação neuropsiquiátrica do neuro desenvolvimento, caracterizada por sintomas persistentes de desatenção, impulsividade e, em alguns casos, hiperatividade ⁽⁹⁾.

A primeira referência à PHDA remonta ao final do século XVIII, quando o médico Melchior Adam Weikard utilizou o termo "défice de atenção" para descrever crianças que apresentavam sintomas de dificuldade de concentração. No início do século XX, Sir George Frederick Still, um pediatra britânico, estudou os comportamentos de um grupo de crianças que apresentavam impulsividade, falta de concentração e hiperatividade, identificando este tipo de perturbação. ⁽¹⁰⁾ Já na década de 1930, o psicólogo americano Charles Bradley descobriu que medicamentos estimulantes, como o sulfato de anfetamina, melhoravam o comportamento de crianças com aquele tipo de perturbação, lançando as bases para o tratamento da PHDA ⁽¹¹⁾. No entanto, é nas décadas de 60 e 70 que a PHDA ganha mais reconhecimento como uma perturbação do neuro desenvolvimento, com a sua introdução no Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais (DSM), da American Psychiatric Association, APA, e o desenvolvimento de critérios de diagnóstico. O DSM-III, publicado em 1980, incluiu pela primeira vez a PHDA como uma perturbação distinta, e o DSM-IV, em 1994, aperfeiçoou ainda mais os critérios de diagnóstico ^(9,11).

Atualmente, corresponde a uma das doenças do neuro desenvolvimento mais frequentes, ⁽¹²⁾ normalmente detetadas e diagnosticadas em criança, podendo persistir até à vida adulta e afetar significativamente o indivíduo na sua vida pessoal, académica e profissional ⁽¹²⁾.

O diagnóstico por si só de PHDA acarreta um peso considerável nas famílias, nos serviços de saúde e de educação, bem como outros custos sociais a nível de empregabilidade e saúde mental. Na Inglaterra e no País de Gales, em 2006, os custos básicos do *National Health Service* para a PHDA (excluindo o custo da medicação) foram estimados em cerca de 23 milhões de libras, para a avaliação inicial de especialistas e cerca de 14 milhões de libras anuais alocadas aos cuidados de acompanhamento ⁽¹³⁾. Adicionalmente, em 2012 na Inglaterra, os custos associados à medicação foram estimados em cerca de 78 milhões de libras ⁽¹³⁾. Ademais, um estudo alemão publicado em 2020 objetivou que doentes com PHDA no ano do diagnóstico da mesma, apresentam um aumento dos custos associados aos cuidados em saúde de cerca de 4000 euros ⁽¹⁴⁾.

Assim, pela sua frequência e impacto, o estudo desta doença, o conhecimento da sua etiologia, a forma como é realizado o seu diagnóstico e o tratamento implementado quer farmacológico e/ou comportamental, são muito importantes. ^(9,15-19)

Epidemiologia

A prevalência desta perturbação na faixa etária pediátrica ronda os 5 a 8%, ^(9,18,20) sendo mais frequentemente diagnosticada no sexo masculino, devido a uma maior manifestação sintomática neste sexo ⁽¹⁹⁾. Contudo, a tendência atual é de uma redução desta discrepante percentagem ao sensibilizar para a patologia e aplicar os critérios de diagnóstico da melhor forma possível. ^(13,21)

Já na idade adulta, a sua prevalência mundial é cerca de 2,5%, ^(9,19,22,23) sendo que em Portugal varia entre os 1,5 a 3% ⁽²²⁾. A evolução desta perturbação é variável, mas cerca de 60 a 80% da sintomatologia atribuível à PHDA na idade pediátrica persiste na idade adulta, o que nos permite compreender a afetação, em grande escala, desta perturbação na classe trabalhadora ^(12,17,22,24).

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da PHDA é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, neurológicos e ambientais. ^(9,19,22,25)

Ao nível neuroquímico encontra-se descrita uma disfunção dos neurotransmissores, nomeadamente da dopamina e da norepinefrina ⁽²⁶⁾. Estes neurotransmissores vão ser libertados das vesículas em que se encontram, no terminal pré-sináptico, permitindo a captação de dopamina e norepinefrina no terminal pós-sináptico, o que culmina na transmissão do estímulo interneuronal. Ambos neurotransmissores estão ativamente envolvidos na regulação da atividade neural cerebral, ⁽¹²⁾ contudo a sua libertação está associada a diferentes processos neurais. Enquanto a dopamina está mais associada a funções de recompensa, motivação, emoções e cognição, a norepinefrina está relacionada com a regulação da atenção, da excitação e do humor ⁽¹²⁾.

Desta forma, inúmeros modelos fisiopatológicos foram criados na tentativa de explicar esta perturbação, sendo que a sua grande maioria classifica a PHDA como um distúrbio por défice de dopamina ⁽¹⁵⁾.

Por exemplo, o *Basal Ganglia Model*, baseando-se nesta ideia, afirma que esta alteração ocorra a nível mesolímbico, mais particularmente no núcleo estriado ⁽¹²⁾. Enquanto o modelo do desenvolvimento dinâmico justifica este défice dopaminérgico possivelmente pela redução da capacidade glutamatérgica pré-frontal. Por último, a teoria do défice de transferência de dopamina assume a existência de uma resposta deficitária da dopamina mesolímbica aquando da alteração entre recompensas não condicionadas e estímulos condicionados ⁽¹⁶⁾.

Tendo em conta as alterações na transmissão de informação é possível compreender que quando comparadas, por exemplo crianças com PHDA com um grupo controlo, as primeiras apresentam eletroencefalogramas com aumento de ondas lentas ^(9,27). Este aumento, é explicado por um atraso na maturação cortical, existente nos doentes com PHDA ^(9,27). Adicionalmente, estudos de neuroimagem através de ressonância eletromagnética, tomografia computadorizada, objetivamente caracterizam quer diferenças estruturais quer funcionais no cérebro de indivíduos

com diagnóstico de PHDA, mais concretamente em regiões ligadas à atenção e à função executiva ⁽²⁸⁾.

Assim, compreende-se que na base da PHDA exista uma hipoativação ao nível da transmissão neural, quer no sistema somatomotor e gânglios da base, quer a nível pré-frontal/frontal, o que justifica a razão pela qual muitos dos medicamentos utilizados no tratamento desta perturbação restaurarem o delicado equilíbrio dos neurotransmissores ^(9,29).

Diagnóstico

O diagnóstico da PHDA é um desafio, uma vez que não existe nenhuma alteração patognómica que possa confirmar, sem dúvidas, este diagnóstico. Assim, existe um vasto leque de alterações passíveis de estarem presentes, como evidenciado pela DSM-5 ⁽⁹⁾.

No DSM-5, a PHDA é descrita como um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento do indivíduo, e que está presente em mais que um ambiente ⁽⁹⁾. Assim, a desatenção pode manifestar-se, por exemplo, através da divagação constante em tarefas, enquanto a hiperatividade retrata atividade motora excessiva, quando não apropriado. Já a última componente, a impulsividade, refere-se a ações precipitadas que ocorrem no momento sem premeditação e com elevado potencial para dano à pessoa ⁽⁹⁾.

Contudo, mais recentemente questiona-se sobre uma possível quarta dimensão da PHDA, a desregulação emocional, como fazendo parte do núcleo sintomático da PHDA, e não tanto como comorbilidade associada ⁽²²⁾.

O diagnóstico de PHDA, enquanto perturbação do neuro desenvolvimento, está inerente à presença destas características na infância, contudo, a avaliação das mesmas pode ser realizada de forma retrospectiva. A PHDA apresenta três subtipos: predominantemente desatenta; predominantemente hiperativa/impulsiva ou combinada ⁽⁹⁾.

Ademais, e quando abordados os doentes adultos, os sintomas de hiperatividade tendem a diminuir de intensidade, evidenciando-se o predomínio da apresentação desatenta no quadro clínico. Assim, as queixas mais comuns destes doentes incluem inquietação (mental e interior), dificuldades de atenção e

amnésicas, dificuldades na gestão do tempo, das atividades e das rotinas e procrastinação. Sendo que a combinação destas alterações frequentemente resulta numa baixa autoestima, autoeficácia comprometida e oscilações emocionais acentuadas, o que promove a sua associação com as comorbilidades abordadas de seguida.

Comorbilidades e complicações associadas

A importância da sensibilidade para este assunto recai não só na patologia em si, mas também no facto de esta poder ter associadas muitas comorbilidades (9,15,30,31). Em idade pediátrica, tipicamente encontra-se associada à perturbação de oposição e desafio, perturbações no espectro do autismo e ainda perturbação de ansiedade (9,17,30). Na idade adulta associa-se a comorbilidades como a perturbação de ansiedade, perturbação depressiva major e perturbação por uso de substâncias (4,13,16,17,30).

Infelizmente, o diagnóstico de PHDA não só contribui para um maior risco de encargos familiares, pessoais e profissionais, como também se verifica um aumento de casos de abuso de substâncias, tentativas de suicídio, e ainda um risco acrescido de acidentes rodoviários graves e condenações penais, em jovens adultos que descontinuaram o seu tratamento farmacológico (9,13,22,32,33). Dados do Reino Unido mostraram uma queda de 95% nas prescrições medicamentosas para a PHDA em jovens entre as idades de 15 e 21 anos, com a redução mais acentuada entre as idades de 16 e 17 anos ⁽¹³⁾, que previamente já se encontravam medicados. ⁽⁵⁴⁾ Esta disparidade é muito superior à esperada diminuição associada à idade, o que sugere a possibilidade de descontinuação prematura da medicação entre alguns jovens ⁽¹³⁾.

Assim compreende-se a importância do seguimento, monitorização de possíveis comorbilidades e tratamento desta perturbação, não apenas do ponto de vista médico, mas também no prisma social, facilitando a deteção precoce e a aplicação de medidas preventivas para as comorbilidades mais frequentes.

Tratamento

Relativamente ao tratamento da PHDA é necessário compreender que este, pode passar por um tratamento farmacológico ou não farmacológico, e que existe disparidade de prescrição entre Estados Unidos da América e Europa ⁽¹³⁾.

Comparando-os, é notória a diferença na prática clínica, no que toca à prescrição dos fármacos como primeira linha, especialmente quando abordados casos menos severos em crianças na altura do diagnóstico ⁽¹³⁾. Enquanto nos Estados Unidos da América o tratamento farmacológico é rapidamente equacionado e implementado, na Europa, esta abordagem dá lugar à terapia comportamental, numa tentativa de retardar a introdução de medicação, especialmente em idade pediátrica, devido aos efeitos adversos associados ao tratamento farmacológico ⁽¹³⁾. Esta postura mais conservadora na utilização de medicação por parte da Europa, advém da demonstração prévia, através de estudos randomizados que, para a redução dos sintomas, a medicação tem uma eficácia superior ao tratamento comportamental nas crianças com casos mais graves de PHDA, contudo, não se verifica a mesma relação em casos menos severos, daí a preferência de abordagem utilizada ⁽¹³⁾.

Independentemente das diferenças evidentes na abordagem inicial de casos mais ligeiros existirem, o consenso é notório quando se discutem casos graves com afetação significativa na vida do doente, como é habitualmente o caso no adulto, devido à responsabilidade social e profissional inerentes.

Desta forma, o tratamento farmacológico passa a surgir como uma necessidade na correta abordagem destes doentes. Assim, a decisão de prescrição cursa com a escolha entre dois grandes grupos de fármacos: os psicoestimulantes e os não psicoestimulantes ^(22,28,33). No caso dos psicoestimulantes estes dividem-se em dois subgrupos de fármacos, as feniletilaminas e as anfetaminas. No caso dos não psicoestimulantes temos a atomoxetina e os agonistas $\alpha 2$ ^(22,28,33). Na decisão de iniciar o tratamento farmacológico é imperativa a escolha do tipo de método de libertação farmacológico adequado em cada caso, sendo que a libertação do tipo prolongada é a preferencial ⁽²²⁾, pela sua longa duração e menor

potencial aditivo, algo que se verifica em maior escala com as prescrições de libertação imediata ⁽²²⁾.

Quando abordado o tratamento não farmacológico podemos estar perante um vasto leque de terapias, reeducação, ou treino comportamental, de modo a minimizar o efeito dos problemas que a PHDA causa no indivíduo ^(28,35). Tendo em conta que este tratamento não farmacológico é muitas vezes utilizado, no adulto, como coadjuvante ao tratamento farmacológico, daqui em diante abordaremos a comparação do mecanismo de ação, eficácia, segurança e efeitos adversos ^(13,22,28,33,36,37). Esta comparação vai ser realizada entre os dois tratamentos farmacológicos de primeira linha, mais utilizados no Adulto com PHDA em Portugal. Deste modo então vamos falar mais detalhadamente sobre o Metilfenidato de libertação prolongada (OROS-MPH) e o pró-fármaco Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), respetivamente com doze e quatorze horas de duração de ação ^(13,22,28,33,36,37).

Comparação entre MPH e LDX

Características Químicas

O metilfenidato (MPH) pertence à classe das feniletilaminas, que a sua identificação química é Metil-2-fenil-2-(piperidin-2-il), com a seguinte fórmula química $C_{14}H_{19}NO_2$ (Fig.1) ^(36,38). Por outro lado, o dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), um pró-fármaco que pertence à classe das anfetaminas, com a identificação química de [(2S)-2,6-diamino-N-[(1S)-1-metil-2-feniletil] hexanamida] dimesilato, com a fórmula química de $(C_{15}H_{25}N_3O) \cdot 2(C_2H_6O_4S)$. No organismo, o LDX é metabolizado nos eritrócitos em lisdexanfetamina (Fig.1) ^(36,38).

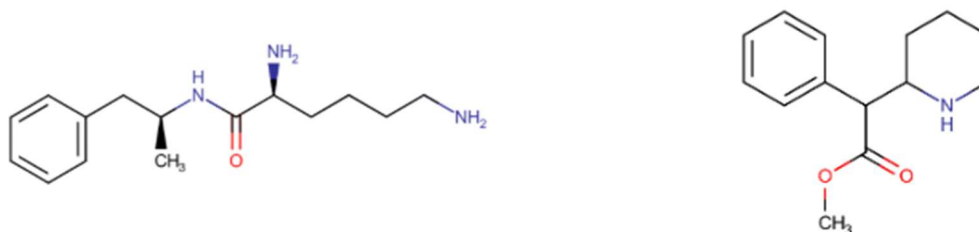


Figura 1: Estrutura química do Metilfenidato (à esquerda) e da lisdexanfetamina (à direita). ^(39,40)

Farmacologia

Assim o MPH tem um efeito psicoestimulante através do efeito direto em três proteínas transportadoras humanas, inibindo a proteína transportadora da dopamina (DAT1) e a proteína transportadora da noradrenalina (NET), como também atua como um substrato que se liga ao transportador da serotonina (SERT) (41-48). Para além dos alvos diretos, o MPH atua também através de modulação indireta, ativando outras proteínas. Assim, foi reportado que outras cadeias de neurotransmissão foram ativadas pelo MPH, como recetores alfa e beta adrenérgicos (α 1-AR, α 2-AR e β 1-AR) (28,49-54), dopaminérgicos (D1R, D5R e D2R) e de glutamato (mGluR1), não sendo preciso o mecanismo de ação do MPH nestas proteínas. Ademais, o recetor 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1A), induz uma libertação parcial de dopamina na fenda sináptica melhorando a sinalização na mesma (28,49-54).

Complementarmente, nos neurónios pós sinápticos o MPH ativa indiretamente o recetor de Dopamina D1 (D1R) e recetor de Dopamina D5 (D5R) através do aumento da quantidade de dopamina na fenda sináptica, que captam a dopamina na fenda sináptica, transmitindo assim o impulso elétrico pelo neurónio pós sináptico (28,54-56). O MPH aumenta a sensibilidade do recetor alfa adrenérgico 2 e alfa adrenérgico 1B e 2B, que estão localizados no neurónio pós sinápticos. Ademais, o MPH causa ações excitatórias nos neurónios, através da ativação do recetor alfa adrenérgico 2 (28,54-56).

No caso mais específico da LDX, a totalidade do seu mecanismo de ação não se encontra esclarecida. Assim sendo, encontra-se reportado que este tem um espectro de atuação farmacológico diverso, mais concretamente em sete proteínas humanas diferentes (28). Por um lado, é um modulador do *Trace Amine-Associated Receptor 1* (TAAR1), que leva ao aumento do efluxo de neurotransmissores monoaminas, em maior quantidade a dopamina, dos locais de armazenamento, vesículas sinápticas, para a fenda sináptica (28). Por outro lado, a LDX inibe as restantes proteínas alvo: a monoamina oxidase A e B (enzimas que são responsáveis pela degradação da dopamina, noradrenalina e serotonina), o *Vesicular Monoamine Transporter 2* (VMAT2), o transportador de Dopamina, o transportador de noradrenalina e o transportador de serotonina (28).

Deste modo, os alvos da LDX estão todos envolvidos na transmissão pré sináptica, sendo que a LDX tem um papel na regulação dos três mecanismos principais de neurotransmissão, da dopamina, da noradrenalina e da serotonina, em que esta regulação aumenta diretamente a concentração dos mesmos na fenda sináptica. ⁽²⁸⁾ Concomitantemente, esta ativação induz um sinal intracelular que resulta na fosforilação e ativação de duas enzimas, proteína cinase A e proteína cinase C. A Ativação da proteína cinase C leva à diminuição da expressão na membrana celular dos transportadores DAT1, e NET e SERT, intensificando o bloqueio dos transportadores das monoaminas pela LDX, melhorando o balanço da neurotransmissão na PHDA ^(43,44,48,57-62). No caso da LDX também houve reporte de uma ação indireta na modulação de diversas proteínas, como do D1R, do D5R, o α 2-AR, alfa adrenérgico 2B (α 2B-AR) e alfa adrenérgico 2C (α 2C-AR) contribuindo assim para a sinalização da neurotransmissão. Deste modo, LDX induz a ativação dos recetores dopaminérgicos e adrenérgicos, contribuindo para a sinalização da neurotransmissão ^(28,43,44,48,57-62).

No neurónio pós sináptico, a LDX atua como agonista dos α 1-AR, α 2-AR e os D1R intensificando a neurotransmissão catecolaminérgica. Esta ativação resulta em efeitos terapêuticos centrais, incluindo a melhoria do desempenho cognitivo, o aumento do tempo de atenção sustentada e a atenuação da hiperatividade motora. Tais resultados estão fortemente relacionados com a ativação dos receptores D1R e α 2-AR, que se encontram expressos na membrana pós sináptica ^(28,63-65).

Quando comparado o mecanismo de ação do MPH com o LDX, estes apresentam ligeiras convergências nos seus alvos moleculares, tanto diretos como indiretos. Especificamente, ambas as substâncias inibem os transportadores de dopamina e noradrenalina, impedindo a recaptação sináptica destas catecolaminas e, consequentemente, aumentado a sua disponibilidade na fenda sináptica ^(35,43,44,48). De modo indireto, estimulam a atividade dos receptores D1R e D5R, bem como a atividade dos α 1-AR, α 2-AR, contribuindo assim para a modulação da sinalização catecolaminérgica no sistema nervoso central ^(35,43,44,48).

Apesar destas semelhanças, nos mecanismos de ação do MPH e da LDX divergem significativamente em determinados pontos. O MPH possui uma atividade de agonista parcial sobre o recetor 5-HT1A, o que promove a libertação de dopamina a partir das terminações pré-sinápticas, intensificando a transmissão dopaminérgica. Em contrapartida, a LDX exerce efeitos adicionais ao inibir a

atividade da proteína transportadora de serotonina (SERT) e da enzima monoamina oxidase (MAO), reduzindo o metabolismo na fenda sináptica das monoaminas. Além disso, a LDX apresenta-se como um agonista específico, isto é, com elevada seletividade para a TAAR1, envolvida na regulação da neurotransmissão dopaminérgica, e atua também na VMAT2, a qual desempenha um papel central no armazenamento e libertação de catecolaminas na fenda sináptica ^(43,45,46,66-71).

Dados de segurança

Quanto aos efeitos adversos do OROS-MPH e do LDX, em estudos entre 6 a 12 meses, realizados em adultos entre os 18-65 anos para o OROS-MPH ⁽⁷²⁾ e 18-55 anos para o LDX, sem comorbilidades associadas, ⁽⁷³⁾ estes foram reportados em 91,6% ⁽⁷²⁾ e 88%, ⁽⁷³⁾ respetivamente. No caso do primeiro estudo, realizado com dois grupos de 6 e 12 meses respetivamente, com uma amostra de n=540, os efeitos adversos mais frequentemente evidenciados foram a perda de apetite (26,7%), cefaleias (24,0%), insónias (20,7%), boca seca (14,7%), ansiedade (13,5%) e infeções do trato respiratório superior (13,5%) ⁽⁷²⁾. Contudo, no estudo do LDX, estudo realizado ao longo de 52 semanas, com uma amostra de n=349, foram reportados com mais frequência as infeções do trato respiratório superior (22%), insónias (20%), cefaleias (17%), boca seca (17%), perda de apetite (14%) e irritabilidade (11%) ⁽⁷³⁾. Adicionalmente verificou-se, em ambos os estudos, um aumento de aproximadamente 10%, em relação ao valor base do indivíduo, nos parâmetros fisiológicos de pressão arterial e frequência cardíaca ^(72,73). Ademais, houve em média uma perda ponderal de 10% em ambos os estudos. ^(72,73)

Dados de eficácia

Nos estudos que avaliaram a eficácia do OROS-MPH e do LDX em adultos com PHDA, utilizando a escala *Attention deficit and hyperactivity disorder rating scale from DSM-IV* (ADHD-RS-IV), uma pontuação negativa representa uma melhoria dos sintomas associados à perturbação. Ambos os tratamentos demonstraram eficácia, sendo que o OROS-MPH, partindo de uma média inicial de 36,1 pontos na ADHD-RS-IV ⁽²¹⁾, apresentou uma redução média de -15,7 pontos

após 42 dias ⁽²¹⁾. Ademais, e de forma mais completa, a eficácia do LDX foi estudada em diferentes dosagens, sendo que a sua eficácia foi apresentada nas três doses comercializadas atualmente, 30 mg, 50 mg e 70 mg ⁽⁷⁴⁾, sendo que a posologia diária foi de um comprimido por dia da dose atribuída ao doente. Assim, a linha base média foi de 40,7, 40,8 e 41,1 pontos, respetivamente, e os três apresentaram diminuições significativas de -16,2, -17,4 e -18,6 pontos, respetivamente, após 4 semanas de tratamento ⁽⁷⁴⁾.

Adicionalmente, outro estudo realizado com adultos, em que foi estudada a eficácia do OROS-MPH em duas dosagens diferentes 54 mg por dia e 72 mg por dia e um grupo controlo a que foi administrado placebo. A avaliação da eficácia foi realizada com base no *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS), que a par do ADHD-RS-IV, um valor pontual negativo e indicativo de melhoria na sintomatologia associada ⁽⁷⁵⁾. Neste sentido, comparativamente ao placebo foi observado no grupo que a intenção era tratamento uma melhoria significativa (decréscimo do valor pontual médio) ⁽⁷⁵⁾, quer na dosagem de 54 mg dia quer na 72 mg dia, no qual na primeira dosagem o decréscimo foi de -16,3 e na segunda dosagem foi de -18,6, já no placebo o decréscimo foi de -9,9 ⁽⁷⁵⁾. Concomitantemente, a taxa de resposta foi significativamente superior para a dosagem de 72 mg por dia, 64,1%, comparado ao placebo, 45,4%, mas para a dosagem de 54 mg por dia, esta diferença foi menor (55,6%) ⁽⁷⁵⁾. Ademais, um estudo realizado com o objetivo de estudar a eficácia do OROS-MPH em adultos, com três diferentes dosagens de fármaco por dia, 18 mg, 36 mg e 72 mg, avaliado a partir do CAARS, obteve melhorias, na ordem dos -10,6, -11,5 e -13,7 respetivamente, contra o placebo em que o valor de melhoria situou-se na ordem dos -7,6 ⁽⁷⁶⁾. Estas diminuições mostraram-se significativamente maiores que no placebo, embora entre elas não tenha sido encontrado nenhuma diferença estatística relevante ⁽⁷⁶⁾. Além do mais, a taxa de resposta nestas dosagens foi superior à do placebo, 50,5%, 48,5% e 59,6%, nas doses de 18 mg, 36 mg e 72 mg, respetivamente, enquanto no placebo a taxa de resposta foi de 27,4% ⁽⁷⁶⁾. Adicionalmente, foi relatado uma melhoria mais significativa na primeira semana, havendo acréscimo de melhoria até a quinta semana, em todas as dosagens de tratamento ⁽⁷⁶⁾. Finalmente, um estudo realizado com adultos, usando o ADHD-RS-IV, foi administrado LDX, em que inicialmente a dosagem diária foi de 30 mg por dia durante uma semana ⁽⁷⁷⁾, de seguida houve um ajuste posológico (aumento ou manutenção da dose) para 30 mg por dia ou 50 mg por dia, por fim à

terceira semana ocorreu novo ajuste posológico, de modo a ser encontrada a dose ótima para todos os participantes, sendo administradas as doses de 30mg por dia, 50 mg por dia e 70 mg por dia ⁽⁷⁷⁾. Este estudo apresenta as diferenças entre os valores de ADHD-RS-IV entre placebo e experimental, em que comparativamente o grupo experimental apresentou uma diferença média de -11,5 pontos ⁽⁷⁷⁾.

Em conclusão, é possível verificar que ambos os tratamentos farmacológicos mais comuns para o tratamento da PHDA atualmente, o OROS-MPH e o LDX, classificam-se como seguros e eficazes na melhoria sintomática em adultos. Quanto à sua eficácia, os estudos apresentados demonstram coerência entre eles. No entanto, através da bibliografia utilizada neste trabalho não é possível realizar ilações entre eles devido às metodologias desiguais apresentadas entre eles.

Conclusão

O tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção envolve uma abordagem integrada que pode incluir intervenções farmacológicas e não farmacológicas. A prática clínica varia geograficamente, sendo a introdução da terapêutica farmacológica mais precoce nos Estados Unidos da América, enquanto na Europa privilegia-se inicialmente a intervenção comportamental em casos menos severos. Em situações de maior gravidade, especialmente na idade adulta, existe consenso na necessidade de tratamento farmacológico, com destaque para os psicoestimulantes, como o metilfenidato de libertação prolongada (OROS-MPH), e para o pró-fármaco lisdexanfetamina (LDX). Ambos os agentes atuam na modulação da neurotransmissão catecolaminérgica, apresentando mecanismos de ação semelhantes, embora com particularidades distintas. A evidência disponível demonstra que OROS-MPH e LDX são eficazes na redução dos sintomas de PHDA no adulto, com perfis de segurança considerados aceitáveis. Contudo, as diferenças metodológicas entre os estudos analisados impedem a realização de comparações diretas robustas entre os dois fármacos. Assim, a seleção terapêutica deve ser personalizada, considerando o perfil clínico e as necessidades específicas de cada doente.

Tema 2 – Suplementação com Creatina na Mulher

Introdução

A creatina, substância cujo nome deriva do termo grego *kreas* (carne), é um composto nitrogenado com a seguinte fórmula química, $C_4H_9N_3O_2$ e no corpo humano produz-se a um rácio de uma grama por dia, através de um processo multi órgãos, em que atuam os rins, pâncreas e fígado ⁽⁷⁸⁾. A creatina (figura 2) é assim sintetizada num processo de dois passos ⁽⁷⁹⁾, a partir de três aminoácidos, arginina, glicina e metionina ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾, sendo que estas reações são catalisadas pelas enzimas L-glicina-arginina aminotransferase (AGAT), que transforma os dois primeiros aminoácidos em guanidinoacetato e é consequentemente metilada pela guanidinoacetato N-metiltransferase (GAMT) usando a S-adenosil metionina para formar a creatina ^(79,80). Após a sua síntese, a creatina é libertada na corrente sanguínea e transportada ativamente para o músculo esquelético contra o seu gradiente de concentração, através de um co-transportador dependente de Na^+ e Cl^- , conhecido como transportador de creatina ⁽⁸⁰⁾.

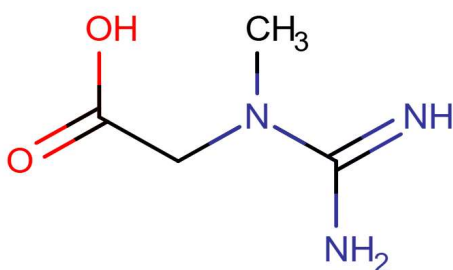


Figura 2: Estrutura química da creatina ⁽⁸¹⁾.

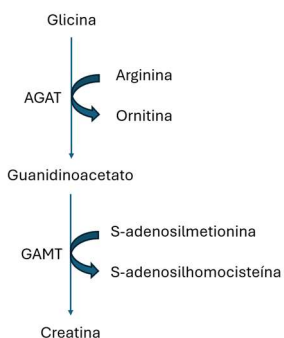


Figura 3: Esquema da síntese endógena de creatina.

A creatina desempenha um papel indispensável na regulação energética celular, sendo particularmente relevante em contextos de elevado gasto energético, especialmente a nível muscular. No entanto, a manutenção de níveis benéficos deste composto é extremamente variável, uma vez que está dependente do tipo e quantidade de alimentos ingerida ⁽⁷⁹⁾.

Adicionalmente, a creatina é também obtida exogenamente através da ingestão de alimentos, como carne, laticínios e marisco ^(79,80,82,83), apresentando uma elevada biodisponibilidade e sendo eficientemente absorvida pelo trato gastrointestinal, através do co-transportador previamente abordado ^(78-80,84). A ingestão alimentar em cerca de 1 a 2 gramas por dia, permite assegurar a manutenção das reservas corporais deste composto e assim manter uma saturação muscular de creatina na ordem dos 60-80% ^(80,82,83).

Assim, a suplementação de creatina surge como uma solução para este possível défice e nos dias de hoje encontra-se na sua forma isolada como suplemento desportivo ^(78,83,85).

Produção e armazenamento

A creatina é um composto bioquímico, tal como previamente referido que é sintetizado a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina, com sua produção ocorrendo predominantemente no fígado, rins e pâncreas, em média, à razão de 1 g/dia ⁽⁷⁸⁾. A restante creatina necessária diariamente para obtenção dos 2g/dia, é obtida por meio da ingestão alimentar, principalmente de carne e pescado ^(79,80,83).

A quantidade corporal de creatina está diretamente relacionada à massa muscular total do indivíduo, sendo que indivíduos com massa muscular superior apresentam quantidades de creatina também superiores ⁽⁷⁹⁾. O gasto médio diário estimado é de 1 a 3 g, o que corresponde a cerca de 1–2% da creatina muscular que é degradada diariamente em creatinina, e posteriormente excretada na urina ^(79, 80).

A creatina no corpo humano encontra-se em tecidos com alto gasto energético, como o músculo e o cérebro ⁽⁷⁹⁾, nestes locais, a creatina desempenha um papel fundamental no armazenamento e fornecimento de energia, através de ligações fosfato de alta energia, sob a forma de fosfocreatina ^(79,80,82,86).

A obtenção de fosfocreatina advém da fosforilação da creatina pela creatina cinase, no músculo, sendo que a fosfocreatina irá atuar como dadora de grupos fosfato para regenerar ATP (adenosina trifosfato), especialmente durante atividades físicas de alta intensidade e curta duração ^(78,82). Assim, a utilização da fosfocreatina permite que a Adenosina difosfato (ADP) seja convertida em ATP ^(78,79,82,84).

Devido ao papel fulcral da creatina na rápida produção energética, cerca de 95% da mesma encontra-se no músculo esquelético, aproximadamente 40% encontra-se na sua forma livre e a restante em forma de fosfocreatina ^(80,87,88). Não obstante, outras células, nas quais existe um elevado gasto energético, como os neurónios, também apresentam níveis significativos de creatina ⁽⁷⁹⁾.

Contudo, alimentos de origem vegetal contêm quantidades insignificantes de creatina, justificando os níveis plasmáticos inferiores observados em indivíduos vegetarianos e assim ser previsível a necessidade da integração de suplementos na dieta destes indivíduos ⁽⁷⁹⁾. Deste modo, e apesar da ingestão de creatina através da dieta animal resultar num aumento do armazenamento de fosfocreatina entre 20-40%, a suplementação surge também nestes indivíduos, como um meio mais prático, eficiente e confiável de incrementar a quantidade ingerida de creatina ^(78,79).

Mecanismo de ação

A contração e o relaxamento muscular dependem exclusivamente da energia livre libertada pela hidrólise da adenosina trifosfato (ATP). No entanto, a reserva intramuscular de ATP é limitada, sendo suficiente apenas para sustentar 1 a 2 segundos de exercício de intensidade máxima ^(78,79). A rápida depleção de ATP levaria a uma acumulação significativa de adenosina difosfato (ADP), fosfato inorgânico e iões de hidrogénio (H⁺), promovendo a acidificação do citoplasma. Este ambiente desfavorável compromete a atividade de várias ATPases, incluindo a ATPase actomiosina, levando à inibição da contração muscular e perturbando outros processos celulares fundamentais ^(78-80,83).

Nesse contexto, o sistema creatina cinase/fosfocreatina surge como um mecanismo bioquímico altamente eficiente e metabolicamente neutro para a

regeneração rápida das moléculas de ATP. Assim, este sistema desempenha três funções essenciais ⁽⁷⁸⁾.

Primeiramente a nível da reserva imediata de fosfato de alta energia, uma vez que, creatina liga-se a um grupo fosforil para formar fosfocreatina, numa reação reversível catalisada pela enzima creatina cinase ($\text{Cr} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{PCr} + \text{ADP} + \text{H}^+$) ^(84,87). Durante o exercício de alta intensidade, a fosfocreatina é rapidamente convertida em creatina e fosfato inorgânico, permitindo a regeneração do ATP a partir do ADP. Esta via contribui para a manutenção da homeostase dos níveis de ATP durante esforços anaeróbios intensos, sustentando o potencial de fosforilação citoplasmática por períodos relativamente prolongados ^(79,82-84,86,89).

Em segundo lugar, através do transporte intracelular de energia, pelo sistema creatina cinase/fosfocreatina, que atua como um circuito de transferência energética, ao conectar os locais de produção de ATP (via glicólise e fosforilação oxidativa mitocondrial) aos locais subcelulares de utilização (ATPases) ^(87,89). A fosfocreatina e a creatina possuem coeficientes de difusão intracelular superiores aos do ATP e ADP – o da fosfocreatina, por exemplo, é 40,7% superior ao do ATP. Além disso, por serem moléculas menores e menos carregadas, podem estar presentes em concentrações mais elevadas no citoplasma, facilitando o transporte eficiente de grupos fosfato ^(79,82-84,87,89).

Por último, pela regulação metabólica e tamponamento intracelular ao regenerar moléculas de ATP pela creatina cinase consome ADP e H^+ , atenuando a diminuição do pH do citoplasma e prevenindo a inibição de processos dependentes de ATP ^(84,89). A redução da acumulação de ADP também contribui para a manutenção da eficiência do ciclo das pontes cruzadas e evita a produção excessiva de amónia, derivada da degradação de nucleotídeos de adenina ⁽⁸⁹⁾. Além do tamponamento de espécies de hidrogênio, a creatina também reduz a produção de radicais livres, por exemplo espécies reativas de oxigénio e subsequentemente o dano oxidativo ao nível genómico ^(84,89).

Legislação acerca da suplementação alimentar

A crescente utilização de suplementos alimentares, sobretudo em contextos de otimização da performance física, prevenção de défices nutricionais e promoção da saúde, tem conduzido à necessidade de uma regulamentação clara e eficaz. Em

Portugal, o Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho estabelece o regime jurídico aplicável à produção, comercialização e rotulagem destes produtos, garantindo a proteção do consumidor e a integridade do mercado ^(90,91).

De acordo com este diploma, “os suplementos alimentares, os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. Adicionalmente, “estes suplementos alimentares podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extractos de ervas” ⁽⁹⁰⁾.

Para que possam ser colocados no mercado, os suplementos alimentares devem cumprir critérios de segurança e apresentar uma rotulagem adequada, que permita ao consumidor tomar decisões informadas. A rotulagem deve indicar de forma clara a composição, a dose recomendada, os modos de consumo e eventuais advertências específicas. Adicionalmente, o diploma legal em vigor determina as boas práticas de fabrico, as condições de comercialização e as competências das autoridades de fiscalização ^(90,91).

A avaliação científica das alegações de saúde, atualmente existente, ainda não é capaz de colmatar a desinformação e falta de educação, neste âmbito, no consumidor ⁽⁹⁰⁾.

Neste contexto, torna-se essencial reforçar a literacia em saúde da população, a par de uma atuação mais rigorosa das entidades reguladoras, no sentido de garantir que os suplementos alimentares comercializados são efetivamente seguros, adequados ao consumo e suportados por dados científicos validados.

Porquê suplementar

A suplementação com creatina apresenta uma ampla gama de efeitos ergogénicos e terapêuticos, tais como a redução de danos musculares e aceleração da recuperação pós-exercício, visto que a creatina reduz a inflamação, o efluxo de enzimas musculares e os danos estruturais induzidos por exercícios intensos, promovendo a recuperação muscular ⁽⁹²⁾. Adicionalmente, permite a melhoria do desempenho físico e da adaptação ao treino, favorecendo a tolerância a maiores volumes de treino e prevenindo perdas de força muscular associadas ao exercício aeróbio prolongado. Ademais, permite o ganho de força e massa muscular especialmente, se associado a treino de resistência ^(79,80,82,92).

Concomitantemente, em situações de imobilização prolongada/perda de mobilidade ou tratamento com corticosteróides, a suplementação com creatina atenua a perda de massa muscular inerente a estas situações, bem como favorece a recuperação da atrofia muscular subsequente ⁽⁹²⁾.

Assim, a suplementação com creatina, especialmente na forma de creatina monohidratada que possui uma biodisponibilidade de quase 100%, tem sido extensivamente estudada demonstrando benefícios em diferentes populações, sendo a sua dose diária de manutenção recomendada de 3 a 5 g de creatina ^(79,82,91).

No caso específico da suplementação em mulheres, a evidência científica tem crescido substancialmente, com resultados positivos observados nos parâmetros de força, hipertrofia, desempenho físico, bem como nos domínios energético e cognitivo. Comparativamente aos homens, as mulheres apresentam menores reservas endógenas de fosfocreatina intramuscular (70–80% inferiores) e ingestões alimentares reduzidas de creatina ^(79,85,91,93). Apesar disso, os níveis de creatina intramuscular em repouso são cerca de 10% mais elevados, sugerindo que doses suplementares superiores podem ser necessárias para atingir concentrações otimizadas ^(79,85,91,93).

Estudos indicam que a atividade da CK pode estar associada às flutuações dos níveis de estrogénio ao longo do ciclo menstrual, particularmente com alterações mais pronunciadas na fase lútea. Os estrogénios apresentam uma ampla distribuição dos seus recetores a nível muscular e adiposo e níveis elevados

destas hormonas promovem um maior gasto energético, o qual varia ao longo do ciclo menstrual, tornando este período fisiologicamente distinto ^(79,85,91,94,95).

Especialmente durante a adolescência e vida adulta, ou seja, no período fértil, as exigências metabólicas aumentam, especialmente em mulheres fisicamente ativas. Assim, a creatina monohidratada tem-se destacado como uma das ajudas ergogénicas mais eficazes ⁽⁷⁹⁾. Devido às diferenças hormonais e aos níveis basais inferiores de fosfocreatina em mulheres, a suplementação com creatina surge assim com benefícios significativos ^(79,94-96).

No caso específico de mulheres peri e pós-menopáusicas, esta fase está associada a uma acentuada redução nos níveis de estradiol, o que contribui para a perda de massa muscular, diminuição da densidade mineral óssea e aumento da gordura corporal ⁽⁹⁷⁾. Desta forma, estes fatores elevam o risco de sarcopenia e fraturas, condicionando o envelhecimento saudável. Assim, a suplementação de creatina acoplada ao treino de força, estimula a produção de hormonas anabólicas, como *insulin growth factor 1* (IGF-1), promovendo o aumento da massa muscular e consecutivamente, da força ⁽⁹⁷⁾.

Num espetro distinto, a suplementação de creatina tem demonstrado efeitos benéficos no desempenho cognitivo, especialmente em situações de stress, como a privação de sono e a fadiga mental ⁽⁹⁸⁾. No contexto da depressão, tem-se destacado como possível adjuvante terapêutico, devido à sua capacidade de melhorar a produção de adenosina trifosfato, restaurar o equilíbrio energético e exercer efeitos neuroprotetores contra a neuroinflamação e o stress oxidativo ⁽⁹⁸⁾. Além disso, pode modular os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, potencializando a ação de antidepressivos, dado que poderá revelar-se útil na abordagem integrativa dos doentes ⁽⁹⁸⁾.

Independentemente da já consensual necessidade de maior investigação, alguns ensaios clínicos já demonstraram que a suplementação com creatina, tanto em regimes de curto como de longo prazo, promove melhoria significativa na força muscular, massa magra e desempenho físico em mulheres na presença ou ausência de exercício físico, em comparação com os grupos placebo ^(80,88,91,96).

Atualmente, não há recomendações específicas de doses diferentes baseadas no sexo, sendo utilizado o mesmo protocolo de suplementação, que

consiste numa fase de saturação (cerca de 20 g/dia divididos em 4 doses diárias durante 5 dias), seguida de uma fase de manutenção (3–5 g/dia), a longo prazo (79,82). Seguindo este protocolo, o aumento das reservas de creatina total no músculo esquelético pode variar entre 10–50%, com incrementos de fosfocreatina entre 10–40% (79,82,91).

Adicionalmente, a literatura afirma que o momento da toma da suplementação, pré ou pós treino, não induz diferença nos benefícios previamente abordados. A variável talvez mais importante a considerar é a consistência da toma da suplementação (92,93).

No momento da ingestão da suplementação é importante a ingestão concomitante de carboidratos ou carboidratos e proteínas, devido ao favorecimento da retenção intramuscular de creatina, efeito este mediado pelo aumento da insulina, que estimula o transporte de creatina para os miócitos (82, 92). Por exemplo, a ingestão de 5 g de creatina juntamente com glicose aumenta em cerca de 60% a retenção de creatina no organismo (82, 92).

Efeitos colaterais

Relativamente aos efeitos colaterais mais frequentemente relatados da suplementação com creatina, estes incluem cólicas abdominais, náuseas e diarreia. Dentre os efeitos documentados, o aumento de peso corporal é o único consistentemente observado na literatura científica (79,99), no entanto, as alterações ponderais observadas não são estatisticamente significativas (97).

A evidência científica disponível indica que a suplementação com creatina monohidratada não está associada a alterações estatisticamente significativas na função renal, hepática ou na pressão arterial, em ambos os sexos (97).

A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar considera improvável que o consumo diário de 3 g de creatina monohidratada represente riscos à saúde, desde que a creatina tenha elevada pureza (99,95%) (82,99).

Independentemente da evidência atual constatar a segurança na suplementação com creatina, continua a ser necessário investir em estudos de

longo prazo para confirmar a inexistência de efeitos colaterais importantes da creatina na saúde.

Populações específicas

A compreensão dos potenciais efeitos da suplementação com creatina na função renal é fundamental, sobretudo face à crescente utilização deste composto no contexto desportivo. Dado que a creatinina – um subproduto da creatina – é amplamente utilizada como marcador da função renal, a suplementação pode originar elevações nos seus níveis séricos, sem que isso reflita necessariamente uma verdadeira disfunção renal ⁽⁹⁷⁾, sendo esta distinção crucial para evitar interpretações clínicas erradas e, consequentemente, decisões terapêuticas inadequadas.

De acordo com Zhou et al., 2024, em que realizaram um estudo de randomização mendeliana, os resultados sugerem a ausência de uma relação causal significativa entre os níveis de creatina e o risco de disfunção renal. No entanto, importa salientar que, a metodologia utilizada neste estudo imprime algumas limitações às interpretações extrapoladas do mesmo, uma vez que, a avaliação da variável disfunção renal foi inquirida aos indivíduos e não baseada em dados laboratoriais ⁽¹⁰⁰⁾.

Segundo, Medeiros et al., 2025, a suplementação com creatina pode beneficiar a função renal em casos de nefropatia diabética, possivelmente através do aumento da captação de glicose mediada pela translocação do transportador de glicose 4 (GLUT-4) para a membrana citoplasmática. No entanto, os mecanismos moleculares sugeridos para esta translocação, como a maior expressão de *AMP-activated protein kinase α* (AMPK- α), ainda não estão totalmente esclarecidos ⁽¹⁰¹⁾.

Além disso, apesar da evidência atual não demonstrar uma associação significativa entre a suplementação com creatina monohidratada e alterações patológicas na função renal em indivíduos saudáveis, é essencial continuar a investigar este tema, especialmente em populações com comorbilidades ou predisposição para doença renal. O entendimento aprofundado destes efeitos

contribui para uma utilização mais segura, baseada em evidência, e para a clarificação de mitos persistentes no âmbito da suplementação nutricional.

Conclusão

A suplementação com creatina revela-se uma estratégia nutricional relevante para as várias faixas etárias e especialmente nas mulheres de idade fértil, devido às flutuações hormonais significativas ao longo do ciclo menstrual. Devido aos níveis mais baixos de fosfocreatina e às variações na atividade da creatina quinase, as mulheres podem beneficiar de forma particular dos efeitos da creatina, nomeadamente na melhoria do desempenho físico, da recuperação muscular e da eficiência metabólica. Além de potenciar o exercício anaeróbico, a creatina contribui para a manutenção do pH celular, o aumento do armazenamento de glicogénio e a redução da inflamação, mostrando-se uma aliada importante para a saúde e a performance física feminina.

Assim a compreensão destas flutuações hormonais e das necessidades metabólicas na idade fértil é essencial para uma abordagem personalizada à saúde da mulher. A suplementação com creatina surge como uma estratégia promissora para otimizar o desempenho físico e a recuperação em mulheres, especialmente quando alinhada com o ciclo menstrual.

Conclusão global

Durante os 6 meses de estágio curricular em farmácia comunitária, deparei-me com diversas situações desafiantes que exigiram compromisso, responsabilidade e postura profissional de minha parte, e sem dúvida que a combinação desses fatores contribuiu imensamente para o meu crescimento pessoal e profissional.

Este período foi marcado por novos desafios e pela constante vontade em aprender com cada colaborador, permitindo-me aplicar os conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Em Portugal, as farmácias comunitárias desempenham um papel fundamental e central no sistema de saúde, funcionando, em várias ocasiões, como o primeiro local de atendimento para muitos pacientes com queixas de saúde. Assim, a confiança depositada pela população nos serviços farmacêuticos de vacinação, administração de injetáveis, aconselhamento terapêutico e até leitura de exames laboratoriais, é indicativa do seu envolvimento com a comunidade e também do vasto conhecimento científico desta classe profissional.

Ao concluir esta etapa, fiquei com uma visão mais abrangente do papel do farmacêutico como profissional de saúde e das suas responsabilidades perante a comunidade. Por fim, sinto-me mais resiliente, confiante e preparado para assumir maiores desafios profissionais.

Bibliografia

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Hypertension in Pregnancy.
2. Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., Kenny, L. C., McCarthy, F., Myers, J., Poon, L. C., Rana, S., Saito, S., Staff, A. C., Tsigas, E., & von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>
3. Tita, A. T., Szychowski, J. M., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K., Hughes, B. L., Bell, J., Aagaard, K., Edwards, R. K., Gibson, K., Haas, D. M., Plante, L., Metz, T., Casey, B., Esplin, S., Longo, S., Hoffman, M., Saade, G. R., ... Andrews, W. W. (2022). Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 386(19), 1781–1792. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201295>
4. Alves, M., Neves, C., & Medina, J. L. (2007). Incretinas e Tratamento da Diabetes. *Revista Portuguesa de Diabetes*.
5. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
6. Merck Sharp & Dohme, L. (n.d.). RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
7. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., De Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., ... Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 139, Issue 25, pp. E1082–

- E1143). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
8. Bagatin, E., & Costa, C. S. (2020). The use of isotretinoin for acne—an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. In *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 13, Issue 8, pp. 885–897). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>
 9. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2013). DSM-5.
 10. Barkley, R. A., & Peters, H. (2012). The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *Journal of Attention Disorders*, 16(8), 623–630.
<https://doi.org/10.1177/1087054711432309>
 11. Bradley, C. (1937). THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE.*.
 12. Sharma, A., & Couture, J. (2014). A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 48, Issue 2, pp. 209–225).
<https://doi.org/10.1177/1060028013510699>
 13. Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. In *The Lancet Psychiatry* (Vol. 5, Issue 2, pp. 175–186). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)
 14. Libutzki, B., May, M., Gleitz, M., Karus, M., Neukirch, B., Hartman, C. A., & Reif, A. (2020). Disease burden and direct medical costs of incident adult ADHD: A retrospective longitudinal analysis based on German statutory health insurance claims data. *European Psychiatry*, 63(1).
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.84>
 15. Grimm, O., & Reif, A. (2023). Understanding the complexities of comorbidity in adult ADHD. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 152). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105315>
 16. Grimm, O., van Rooij, D., Hoogman, M., Klein, M., Buitelaar, J., Franke, B., Reif, A., & Plichta, M. M. (2021). Transdiagnostic neuroimaging of reward system phenotypes in ADHD and comorbid disorders. In *Neuroscience and*

- Biobehavioral Reviews (Vol. 128, pp. 165–181). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.025>
17. Hartman, C. A., Larsson, H., Vos, M., Bellato, A., Libutzki, B., Solberg, B. S., Chen, Q., Du Rietz, E., Mostert, J. C., Kittel-Schneider, S., Cormand, B., Ribasés, M., Klungsøyr, K., Haavik, J., Dalsgaard, S., Cortese, S., Faraone, S. V., & Reif, A. (2023). Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: A substantive and methodological overview. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 151). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105209>
 18. Mayer, J. S., Bernhard, A., Fann, N., Boxhoorn, S., Hartman, C. A., Reif, A., & Freitag, C. M. (2021). Cognitive mechanisms underlying depressive disorders in ADHD: A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 121, pp. 307–345). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.018>
 19. Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
 20. Schiweck, C., Arteaga-Henriquez, G., Aichholzer, M., Edwin Thanarajah, S., Vargas-Cáceres, S., Matura, S., Grimm, O., Haavik, J., Kittel-Schneider, S., Ramos-Quiroga, J. A., Faraone, S. V., & Reif, A. (2021). Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 124, pp. 100–123). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.017>
 21. Weibel, S., Menard, O., Ionita, A., Boumendjel, M., Cabelguen, C., Kraemer, C., Micoulaud-Franchi, J. A., Bioulac, S., Perroud, N., Sauvaget, A., Carton, L., Gachet, M., & Lopez, R. (2020). Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Encephale*, 46(1), 30–40.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.06.005>
 22. Madeira, N., França, G., Jesus, G., Fernandes, J. M., Almeida, S. S., & Filipe, C. N. (2025). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults: Position of

- Portuguese Experts on Diagnosis and Treatment. *Acta Medica Portuguesa*, 38(3), 187–196. <https://doi.org/10.20344/amp.22149>
23. Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 11, 1–9. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
 24. Lopez, R., Micoulaud-Franchi, J. A., Galera, C., & Dauvilliers, Y. (2017). Is adult-onset attention deficit/hyperactivity disorder frequent in clinical practice? *Psychiatry Research*, 257, 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.080>
 25. Cabana-Domínguez, J., Antón-Galindo, E., Fernàndez-Castillo, N., Singgih, E. L., O’Leary, A., Norton, W. H., Strekalova, T., Schenck, A., Reif, A., Lesch, K. P., Slattery, D., & Cormand, B. (2023). The translational genetics of ADHD and related phenotypes in model organisms. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 144). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104949>
 26. Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A., & Fischman, A. J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. In *Biological Psychiatry* (Vol. 57, Issue 11, pp. 1293–1300). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.036>
 27. Clarke, A. R., Barry, R. J., Johnstone, S. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2019). EEG development in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: From child to adult. *Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1256–1262. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.001>
 28. Quintero, J., Gutiérrez-Casares, J. R., & Álamo, C. (2022). Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. In *Neurology and Therapy* (Vol. 11, Issue 4, pp. 1489–1517). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
 29. Qiu, M. G., Ye, Z., Li, Q. Y., Liu, G. J., Xie, B., & Wang, J. (2011). Changes of Brain structure and function in ADHD children. *Brain Topography*, 24(3–4), 243–252. <https://doi.org/10.1007/s10548-010-0168-4>

30. Kittel-Schneider, S., Arteaga-Henriquez, G., Vasquez, A. A., Asherson, P., Banaschewski, T., Brikell, I., Buitelaar, J., Cormand, B., Faraone, S. V., Freitag, C. M., Ginsberg, Y., Haavik, J., Hartman, C. A., Kuntsi, J., Larsson, H., Matura, S., McNeill, R. V., Ramos-Quiroga, J. A., Ribases, M., ... Reif, A. (2022). Non-mental diseases associated with ADHD across the lifespan: Fidgety Philipp and Pippi Longstocking at risk of multimorbidity? In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 132, pp. 1157–1180). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.035>
31. Palm, D., Uzoni, A., Simon, F., Fischer, M., Coogan, A., Tucha, O., Thome, J., & Faltraco, F. (2021). Evolutionary conservations, changes of circadian rhythms and their effect on circadian disturbances and therapeutic approaches. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 128, pp. 21–34). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.007>
32. Brunkhorst-Kanaan, N., Libutzki, B., Reif, A., Larsson, H., McNeill, R. V., & Kittel-Schneider, S. (2021). ADHD and accidents over the life span – A systematic review. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 125, pp. 582–591). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.002>
33. Luderer, M., Ramos Quiroga, J. A., Faraone, S. V., Zhang James, Y., & Reif, A. (2021). Alcohol use disorders and ADHD. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 128, pp. 648–660). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.010>
34. McCarthy, S., Asherson, P., Coghill, D., Hollis, C., Murray, M., Potts, L., Sayal, K., De Soysa, R., Taylor, E., Williams, T., & Wong, I. C. K. (2009). Attention-deficit hyperactivity disorder: Treatment discontinuation in adolescents and young adults. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 273–277. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045245>
35. Nimmo-Smith, V., Merwood, A., Hank, D., Brandling, J., Greenwood, R., Skinner, L., Law, S., Patel, V., & Rai, D. (2020). Non-pharmacological interventions for adult ADHD: A systematic review. In *Psychological Medicine* (Vol. 50, Issue 4, pp. 529–541). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000069>
36. Jaeschke, R. R., Sujkowska, E., & Sowa-Kućma, M. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. In *Psychopharmacology* (Vol. 238, Issue 10, pp. 2667–2691). Springer Science

- and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>
37. Setyawan, J., Hodgkins, P., Guérin, A., Gauthier, G., Cloutier, M., Wu, E. Q., & Erder, M. H. (2013). Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: A retrospective analysis. *Journal of Medical Economics*, 16(7), 962–975. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.800524>
 38. Wenthur, C. J. (2016). Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. In *ACS Chemical Neuroscience* (Vol. 7, Issue 8, pp. 1030–1040). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00199>
 39. DrugBank. (2025a). *Lisdexamfetamine*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01255>
 40. DrugBank. (2025b). *Methylphenidate*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422>
 41. Dew, R. E., & Kollins, S. H. (2010). Lisdexamfetamine dimesylate: A new option in stimulant treatment for ADHD. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 11, Issue 17, pp. 2907–2913). <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.531009>
 42. Ekstrand, E., Murphy, H. M., & Wideman, C. H. (2019). The effects of the prodrug Vyvanse on spatial working memory and adiposity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 186. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172765>
 43. Heal, D. J., Cheetham, S. C., & Smith, S. L. (2009). The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: Insights on efficacy and safety. In *Neuropharmacology* (Vol. 57, Issues 7–8, pp. 608–618). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.08.020>
 44. Hutson, P. H., Pennick, M., & Secker, R. (2014). Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: A novel d-amphetamine pro-drug. In *Neuropharmacology* (Vol. 87, pp. 41–50). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.014>
 45. Markowitz, J. S., DeVane, C. L., Ramamoorthy, S., & Zhu, H. J. (2009). The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT1A receptor. *Pharmacazie*, 64(2), 123–125. <https://doi.org/10.1691/ph.2009.8691>

46. Markowitz, J. S., Lindsay Devane, C., Pestreich, L. K., Patrick, K. S., & Muniz, R. (2006). A Comprehensive In Vitro Screening of d-, l-, and dl-threo-Methylphenidate: An Exploratory Study. In *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY* (Vol. 16, Issue 6). Mary Ann Liebert, Inc. Pp.
47. Rajala, A. Z., Populin, L. C., & Jenison, R. L. (2020). Methylphenidate affects task-switching and neural signaling in non-human primates. *Psychopharmacology*, 237(5), 1533–1543. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05478-z>
48. Strajhar, P., Vizeli, P., Patt, M., Dolder, P. C., Kratschmar, D. V., Liechti, M. E., & Odermatt, A. (2019). Effects of lisdexamfetamine on plasma steroid concentrations compared with D-amphetamine in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 186, 212–225. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.016>
49. Contini, V., Victor, M. M., Marques, F. Z. C., Bertuzzi, G. P., Salgado, C. A. I., Silva, K. L., Sousa, N. O., Grevet, E. H., Belmonte-De-Abreu, P., & Bau, C. H. D. (2010). Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 117(2), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0362-2>
50. Motaghinejad, M., Motevalian, M., Fatima, S., Beiranvand, T., & Mozaffari, S. (2017). Topiramate via NMDA, AMPA/kainate, GABAA and Alpha2 receptors and by modulation of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathway exerts neuroprotective effects against methylphenidate-induced neurotoxicity in rats. *Journal of Neural Transmission*, 124(11), 1369–1387. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1771-2>
51. Pascoli, V., Valjent, E., Corbillé, A. G., Corvol, J. C., Tassin, J. P., Girault, J. A., & Hervé, D. (2005). cAMP and extracellular signal-regulated kinase signaling in response to D-amphetamine and methylphenidate in the prefrontal cortex in vivo: Role of β 1-adrenoceptors. *Molecular Pharmacology*, 68(2), 421–429. <https://doi.org/10.1124/mol.105.011809>

52. Seeman, P., & Madras, B. K. (1998). MECHANISMS OF DRUG ACTION Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 3).
53. Wilens, T. E. (2008). Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. In *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Vol. 28, Issue 3 SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318173312f>
54. Zhang, C. L., Feng, Z. J., Liu, Y., Ji, X. H., Peng, J. Y., Zhang, X. H., Zhen, X. C., & Li, B. M. (2012). Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051910>
55. Andrews, G. D., & Lavin, A. (2006). Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 594–601. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300818>
56. Gronier, B. (2011). In vivo electrophysiological effects of methylphenidate in the prefrontal cortex: Involvement of dopamine D1 and alpha 2 adrenergic receptors. *European Neuropsychopharmacology*, 21(2), 192–204. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.002>
57. Babusyte, A., Kotthoff, M., Fiedler, J., & Krautwurst, D. (2013). Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(3), 387–394. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912433>
58. Bermingham, D. P., & Blakely, R. D. (2016). Kinase-dependent regulation of monoamine neurotransmitter transporters. *Pharmacological Reviews*, 68(4), 888–953. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012260>
59. Jayanthi, L. D., Samuvel, D. J., Blakely, R. D., & Ramamoorthy, S. (2005). Evidence for biphasic effects of protein kinase C on serotonin transporter function, endocytosis, and phosphorylation. *Molecular Pharmacology*, 67(6), 2077–2087. <https://doi.org/10.1124/mol.104.009555>
60. Peterson, S. M., Pack, T. F., Wilkins, A. D., Urs, N. M., Urban, D. J., Bass, C. E., Lichtarge, O., & Caron, M. G. (2015). Elucidation of G-protein and β -arrestin functional selectivity at the dopamine D2 receptor. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(22), 7097–7102. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502742112>
61. Rutigliano, G., Accorroni, A., & Zucchi, R. (2018). The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00987>
 62. Underhill, S. M., Hullihen, P. D., Chen, J., Fenollar-Ferrer, C., Rizzo, M. A., Ingram, S. L., & Amara, S. G. (2021). Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to Gα13 and GαS in discrete subcellular domains. *Molecular Psychiatry*, 26(4), 1208–1223. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0469-2>
 63. GRAHAM, A. W., & AGHAJANIAN, G. K. (1971). Effects of Amphetamine on Single Cell Activity in a Catecholamine Nucleus, the Locus Coeruleus. *Nature*, 243, 100–102.
 64. Spencer, R. C., Devilbiss, D. M., & Berridge, C. W. (2015). The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex. In *Biological Psychiatry* (Vol. 77, Issue 11, pp. 940–950). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.013>
 65. Vickers, S. P., Hackett, D., Murray, F., Hutson, P. H., & Heal, D. J. (2015). Effects of lisdexamfetamine in a rat model of binge-eating. *Journal of Psychopharmacology*, 29(12), 1290–1307. <https://doi.org/10.1177/0269881115615107>
 66. Gaweska, H., & Fitzpatrick, P. F. (2011). Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. In *Biomolecular Concepts* (Vol. 2, Issue 5, pp. 365–377). De Gruyter Mouton. <https://doi.org/10.1515/BMC.2011.030>
 67. Guerdjikova, A. I., Mori, N., Casuto, L. S., & McElroy, S. L. (2016). Novel pharmacologic treatment in acute binge eating disorder– Role of lisdexamfetamine. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 12, pp. 833–841). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S80881>
 68. Moore, C. F., Sabino, V., & Cottone, P. (2018). Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) modulation of food reward. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 9, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00129>

69. Popovic, B., Bhattacharya, P., & Sivaswamy, L. (2009). Lisdexamfetamine: A prodrug for the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder. In *American Journal of Health-System Pharmacy* (Vol. 66, Issue 22, pp. 2005–2012). American Society of Health-Systems Pharmacy.
<https://doi.org/10.2146/ajhp080353>
70. Sotnikova, T. D., Caron, M. G., & Gainetdinov, R. R. (2009). Trace amine-associated receptors as emerging therapeutic targets. In *Molecular Pharmacology* (Vol. 76, Issue 2, pp. 229–235).
<https://doi.org/10.1124/mol.109.055970>
71. Vaughan, R. A., & Foster, J. D. (2013). Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 34, Issue 9, pp. 489–496).
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.005>
72. Adler, L. A., Orman, C., Starr, H. L., Silber, S., Palumbo, J., Cooper, K., Berwaerts, J., & Harrison, D. D. (2011). Long-term safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open-label, dose-titration, 1-year study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(1), 108–114.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318203ea0a>
73. Coghill, D. R., Caballero, B., Sorooshian, S., & Civil, R. (2014). A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. In *CNS Drugs* (Vol. 28, Issue 6, pp. 497–511). Springer International Publishing.
<https://doi.org/10.1007/s40263-014-0166-2>
74. Adler, L. A., Goodman, D. W., Kollins, S. H., Weisler, R. H., Krishnan, S., Zhang, Y. ;, & Biederman, J. (2008). Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In *Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier* (Vol. 69, Issue 9).
75. Casas, M., Rösler, M., Sandra Kooij, J. J., Ginsberg, Y., Ramos-Quiroga, J. A., Heger, S., Berwaerts, J., Dejonckheere, J., Van Der Vorst, E., & Schäuble, B. (2013). Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World Journal of*

- Biological Psychiatry*, 14(4), 268–281.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2011.600333>
76. Medori, R., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., Kooij, J. J. S., Niemelä, A., Trott, G. E., Lee, E., & Buitelaar, J. K. (2008). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(10), 981–989.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.008>
77. Wigal, T., Brams, M., Gasior, M., Gao, J., & Giblin, J. (2011). *Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*.
78. Arazi, H., Eghbali, E., & Suzuki, K. (2021). Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: A review of the mechanisms and effectiveness. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 3, pp. 1–17). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nu13030869>
79. Gutiérrez-Hellín, J., Del Coso, J., Franco-Andrés, A., Gamonales, J. M., Espada, M. C., González-García, J., López-Moreno, M., & Varillas-Delgado, D. (2025). Creatine Supplementation Beyond Athletics: Benefits of Different Types of Creatine for Women, Vegans, and Clinical Populations—A Narrative Review. In *Nutrients* (Vol. 17, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu17010095>
80. Ortiz-Barroso, G. S., Espinoza-López, F., Ocón-García, S. G., Salazar-Ramos, R. M., & Esparza-Villalpando, V. (2024). Effect of creatine supplementation on muscular function and physical performance in children and adolescents a literature review. In *Archivos Latinoamericanos de Nutricion* (Vol. 74, Issue 3, pp. 222–239). Archivos Latinoamericanos Nutricion. <https://doi.org/10.37527/2024.74.3.007>
81. DrugBank. (2025). Creatine. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00148>
82. Kreider, R. B., Kalman, D. S., Antonio, J., Ziegenfuss, T. N., Wildman, R., Collins, R., Candow, D. G., Kleiner, S. M., Almada, A. L., & Lopez, H. L. (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. In *Journal of the International Society of Sports Nutrition* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>

83. Philip, M., Snow, R. J., Gatta, P. A. D., Bellofiore, N., & Ellery, S. J. (2020). Creatine metabolism in the uterus: potential implications for reproductive biology. In *Amino Acids* (Vol. 52, Issue 9, pp.1275–1283). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02896-3>
84. Ribeiro, F., Silva, L., Borges, N. P., & Almeida, A. T. (2018). *Creatina no desporto Creatine in sports*.
85. Smith-Ryan, A. E., Cabre, H. E., Eckerson, J. M., & Candow, D. G. (2021). Creatine supplementation in women's health: A lifespan perspective. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 3, pp. 1–17). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13030877>
86. Chilibeck, P. D., Candow, D. G., Gordon, J. J., Duff, W. R. D., Mason, R., Shaw, K., Taylor-Gjevre, R., Nair, B., & Zello, G. A. (2023). A 2-yr Randomized Controlled Trial on Creatine Supplementation during Exercise for Postmenopausal Bone Health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 55(10), 1750–1760. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003202>
87. Balestrino, M. (2021). Role of creatine in the heart: Health and disease. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13041215>
88. Brosnan, M. E., Edison, E. E., da Silva, R., & Brosnan, J. T. (2007). New insights into creatine function and synthesis. *Advances in Enzyme Regulation*, 47(1), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2006.12.005>
89. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M., & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. In *Amino Acids* (Vol. 40, Issue 5, pp. 1271–1296). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
90. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, Aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares, Diário da República, série I, nº120, 2015, 4389 - 4394.
91. Videira, M. V. G. (2024). *Suplementos alimentares ao longo da vida da mulher*.
92. Antonio, J., Brown, A. F., Candow, D. G., Chilibeck, P. D., Ellery, S. J., Forbes, S. C., Gualano, B., Jagim, A. R., Kerksick, C., Kreider, R. B., Ostojic, S. M., Rawson, E. S., Roberts, M. D., Roschel, H., Smith-Ryan, A. E., Stout,

- J. R., Tarnopolsky, M. A., VanDusseldorp, T. A., Willoughby, D. S., & Ziegenfuss, T. N. (2025). Part II. Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 22(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2441760>
93. Sims, S. T., Kerksick, C. M., Smith-Ryan, A. E., Janse de Jonge, X. A. K., Hirsch, K. R., Arent, S. M., Hewlings, S. J., Kleiner, S. M., Bustillo, E., Tartar, J. L., Starratt, V. G., Kreider, R. B., Greenwalt, C., Rentería, L. I., Ormsbee, M. J., VanDusseldorp, T. A., Campbell, B. I., Kalman, D. S., & Antonio, J. (2023). International society of sports nutrition position stand: nutritional concerns of the female athlete. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2204066>
94. Ellery, S. J., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2016). Creatine for women: a review of the relationship between creatine and the reproductive cycle and female-specific benefits of creatine therapy. In *Amino Acids* (Vol. 48, Issue 8, pp. 1807–1817). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2199-y>
95. Gordon, A. N., Moore, S. R., Patterson, N. D., Hostetter, M. E., Cabre, H. E., Hirsch, K. R., Hackney, A. C., & Smith-Ryan, A. E. (2023). The Effects of Creatine Monohydrate Loading on Exercise Recovery in Active Women throughout the Menstrual Cycle. *Nutrients*, 15(16). <https://doi.org/10.3390/nu15163567>
96. Tam, R., Mitchell, L., & Forsyth, A. (2025). Does Creatine Supplementation Enhance Performance in Active Females? A Systematic Review. In *Nutrients* (Vol. 17, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu17020238>
97. de Guingand, D. L., Palmer, K. R., Snow, R. J., Davies-Tuck, M. L., & Ellery, S. J. (2020). Risk of Adverse Outcomes in Females Taking Oral Creatine Monohydrate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6), 1780. <https://doi.org/10.3390/nu12061780>
98. Juneja, K., Bhuchakra, H. P., Sadhukhan, S., Mehta, I., Niharika, A., Thareja, S., Nimmakayala, T., & Sahu, S. (2024). Creatine Supplementation in Depression: A Review of Mechanisms, Efficacy, Clinical Outcomes, and

- Future Directions. Cureus, 16(10), e71638.
<https://doi.org/10.7759/cureus.71638>
99. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cell Biochem.* 2003 Feb;244(1-2):89-94. PMID: 12701815.
100. Zhou, B., Hong, M., Jin, L., & Ling, K. (2024). Exploring the relationship between creatine supplementation and renal function: insights from Mendelian randomization analysis. *Renal Failure*, 46(2).
<https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2364762>
101. Medeiros, M. A., Abreu, B. J., & Lima, J. P. M. S. (2025). Assessing Creatine-Related Gene Expression in Kidney Disease: Can Available Data Give Insights into an Old Discussion? In *Nutrients* (Vol. 17, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/nu17040651>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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