U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Isabel Sá Machado

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Isabel Sá Machado

Unidade Local de Santo António, E.P.E.
16 de janeiro a 7 de março de 2025

Farmácia da Devesa
10 de março a 16 de julho de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Ataíde Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.ª Luísa Álvares, Dr.ª Sofia Fontes e Dr.ª Sara Madureira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.ª Sara Costa

Agosto de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 23 de agosto de 2025

Ana Isabel Sá Machado

Resumo

O presente relatório de estágio curricular assinala o culminar de cinco anos de formação no Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, compreendendo seis meses de prática profissional, distribuídos entre a farmácia hospitalar, nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António e a farmácia comunitária, na Farmácia da Devesa.

Na componente hospitalar, acompanhei todas as etapas do circuito do medicamento, desde a aquisição e gestão de stocks até à preparação, validação e dispensa. Nas diversas unidades, participei na preparação de medicamentos manipulados estéreis e não estéreis, na validação e dispensa de medicamentos hospitalares, na reconciliação terapêutica, preparação e controlo de qualidade de radiofármacos, na gestão terapêutica em patologias infeto-contagiosas e na preparação de terapêuticas citotóxicas. Paralelamente, desenvolvi quatro trabalhos de pesquisa científica sobre a "Manipulação de formas farmacêuticas sólidas: Preocupações com a exatidão, segurança e impacto clínico", "Beta-bloqueadores como agentes terapêuticos no hemangioma infantil", "Fomepizol no tratamento de intoxicações por metanol e etilenoglicol" e "Sacituzumab govitecan para o cancro da mama triplo negativo metastático: uma nova estratégia terapêutica".

Na vertente comunitária, as atividades diárias abrangeram tarefas desde receção e conferência de encomendas, controlo de prazos de validade e organização do espaço físico, até ao atendimento ao público, preparação individualizada de medicação e prestação de cuidados farmacêuticos, como medição de parâmetros bioquímicos e um diagnóstico de pele por biometria cutânea e atividades junto da população escolar. Adicionalmente desenvolvi quatro atividades, incluindo uma iniciativa de promoção da saúde, como o "Open Day: determinação de parâmetros bioquímicos e aconselhamento", uma avaliação da "Qualidade do sono e a utilização de medicamentos ou suplementação" e aprofundei temas aplicados à prática diária, como a "Biodisponibilidade de nutrientes em suplementos alimentares" e ainda uma abordagem sobre "Tirzepatida: uso correto, indicações aprovadas e práticas controversas". Na Parte 2 deste relatório, explorei dois temas científicos que surgiram no contexto da prática farmacêutica: a "Melatonina nos distúrbios do sono: da regulação circadiana à prática clínica" e "Reposicionar a Colchicina: uso em doenças autoimunes e autoinflamatórias".

Este relatório reflete a integração do conhecimento científico adquitido ao longo do percurso académico na prática profissional, demonstrando a diversidade de funções do farmacêutico em diferentes contextos, a importância da atualização contínua e o papel central na promoção da eficácia, segurança e qualidade da terapêutica.

Agradecimentos

Prestes a terminar uma das etapas mais intensas, desafiantes e transformadoras da minha vida, não posso deixar de expressar a minha profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram para o meu crescimento académico, profissional e pessoal:

À FFUP e a todos os professores, pelo conhecimento transmitido, pela motivação e pelos horizontes que me ajudaram a expandir.

À Professora Doutora Lucília Ataíde Saraiva, pela orientação e pela constante disponibilidade prestada ao longo destes meses.

Aos Serviços Farmacêuticos do CHUdSA, à Dra. Luísa Álvares, à Dra. Sofia Fontes, à Dra. Sara Madureira, ao Dr. Gustavo Dias, à Dra. Cristina Soares, ao Dr. António Mendes, ao Dr. Jorge Brochado, à Dra. Cláudia Cunha, à Dra. Carolina Almeida, à Dra. Sara Marques e a toda a equipa, por me terem acolhido de braços abertos e feito sentir parte da vossa equipa. Pela generosidade na partilha de conhecimento, apoio constante e por cada desafio.

À Dra. Alexandra Esteves, ao Dr. Hélder Mesquita, à Dra. Sara Costa, à Dra. Catarina Gonçalves e a toda a equipa da Farmácia da Devesa, por me receberem como "vossa", pela confiança depositada, por me motivarem diariamente e pela forma generosa e paciente com que partilharam o vosso conhecimento.

À Cátia, à Andreia, à Gabi e a todas as amizades que nasceram nesta caminhada, que fizeram toda a diferença.

Aos meus amigos (que sabem quem são), pelo apoio incondicional, pela compreensão nos momentos em que "não podia ir porque tinha de estudar" e por acreditarem em mim tantas vezes mais do que eu própria.

À minha madrinha, uma das minhas inspirações, que me ajudou a embarcar nesta aventura, deu asas às minhas inseguranças e apoiou cada passo deste percurso.

Ao Carlos, mais do que companheiro e parceiro de aventuras, o meu impulsionador. O responsável pelo início desta aventura, que acreditou sempre em mim, mesmo nos momentos de anseios e dúvidas e que esteve presente em todos os momentos, de tantas formas.

À minha irmã, que mesmo longe sempre esteve presente e que, no decorrer desta aventura, me promoveu ao título de "tia".

E por fim, à minha Mãe, o meu porto seguro, a minha maior inspiração e fã incondicional. A ela devo tudo. E ao meu Pai, a estrela que me guia e me coloca no caminho certo.

E assim passaram 5 anos, que concluo de coração cheio e nostalgia. Obrigada a todos aqueles que os marcaram!

Índice geral

Declaração de Integridade ..... **iii**

Resumo ..... **iv**

Agradecimentos ..... **v**

Índice de Figuras ..... **vii**

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ..... **viii**

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular **1**

Secção A – Farmácia Hospitalar **1**

1. Contextualização do estágio curricular 1

2. Cronograma e a sua explicação 2

3. Atividades desenvolvidas 4

Atividade 1 | Manipulação de formas farmacêuticas sólidas: Preocupações com a exatidão, segurança e impacto clínico 4

Atividade 2 | Beta-bloqueadores como agentes terapêuticos no hemangioma infantil 5

Atividade 3 | Fomepizol no tratamento de intoxicações por metanol e etilenoglicol 7

Atividade 4 | Sacituzumab govitecan para o cancro da mama triplo negativo metastático: uma nova estratégia terapêutica 9

Secção B – Farmácia Comunitária **12**

1. Contextualização do estágio curricular 12

2. Cronograma e a sua explicação 13

3. Exemplos de atividades desenvolvidas 15

Atividade 1 | Open Day: Determinação de parâmetros bioquímicos e aconselhamento 15

Atividade 2 | Qualidade do sono e a utilização de medicamentos ou suplementação, em utentes adultos 17

Atividade 3 | Biodisponibilidade de nutrientes em suplementos alimentares 19

Atividade 4 | Tirzepatida: uso correto, indicações aprovadas e práticas controversas 21

Parte 2. Temas de desenvolvimento **23**

Tema 1 – Melatonina nos distúrbios do sono: da regulação circadiana à prática clínica 23

Tema 2 – Reposicionar a colchicina: uso em doenças autoimunes e autoinflamatórias 33

Conclusão global **43**

Referências bibliográficas **44**

Anexos **62**

Índice de Figuras

Figura 1 – Produção de melatonina e cortisol ao longo do dia (realizado em biorender.com, adaptado de [118] e [227]). 24
Figura 2 - Síntese de melatonina em humanos (realizado em biorender.com, adaptado de [116]). 25
Figura 3 – Representação das mudanças de fase do sistema circadiano na DSPS e ASPS (realizado em biorender.com, adaptado de [101]). 26
Figura 4 – A) Níveis plasmáticos médios ao longo do tempo para FLI, FLP de 2 mg e melatonina endógena (fisiológica). B) Comparação entre FLI e FLP (realizado em biorender.com). 28
Figura 5 – Mecanismo de ação da colchicina (realizado em biorender.com, adaptado de [175,178,228]) 36

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar 2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular na Farmácia da Devesa 13

Índice de Anexos

Anexo I – Exemplo de rótulo de um medicamento manipulado 62
Anexo II – Poster e folheto sobre "Agendamento de medicação ao domicílio", para informação aos doentes 63
Anexo III – Folheto sobre "O que é um medicamento biossimilar", para informação aos doentes 66
Anexo IV – Exemplo de Kanban 67
Anexo V – Certificado da formação em Boas Práticas Clínicas (ICH GCP E6 (R2)) 68
Anexo VI – Exemplo de Anexo X preenchido, para requisição de estupefacientes 69
Anexo VII – Exemplo do "Modelo 1804" preenchido, para requisição de medicamentos derivados do plasma humano (hemoderivados) 70
Anexo VIII – Timeline do caso clínico 71
Anexo IX – Gestão de efeitos adversos do SG (adaptado de Spring L. et.al.[31]) 72
Anexo X – Preparação Individual de Medicação 73
Anexo XI – Cartões de registo de medições de parâmetros bioquímicos e PA 74
Anexo XII – Divulgação da atividade "Avaliação da pele por biometria cutânea" e a sua realização, em gabinete, com o equipamento (Cutometer®, Tewameter®, Corneometer® e Colorimeter®) da marca Courage & Khazaka Eletronic GmbH 76
Anexo XIII – Aula sobre "Parâmetros bioquímicos – medição do colesterol total", na escola CIOR 77
Anexo XIV – Certificado de participação na organização das "II Jornadas de Cosmética, Saúde e Bem-estar" 78
Anexo XV – Divulgação da atividade "Open Day – Determinação de parâmetros bioquímicos e aconselhamento" 79
Anexo XVI – Questionário para Avaliação da Qualidade do Sono 81
Anexo XVII – As sete componentes para avaliação do PSQI 85
Anexo XVIII – Resultados do questionário "Avaliação da qualidade do sono" 87
Anexo XIX – Tabela comparativa de produtos com melatonina comercializados em Portugal (medicamentos e suplementos) 88

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACeS – Agrupamento de Centros de Saúde

AI – Ambulatório de Infeto-Contagiosas

AINES – Antiinflamatórios não esteróides

APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUE – Autorização de Utilização Excecional

BHE – Barreira hemato-encefálica

BPC – Boas Práticas Clínicas

bFGF – Fator de Crescimento Fibroblástico básico

CdM – Circuito do Medicamento

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHKS – *Caspe Healthcare Knowledge Systems*

CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CGM – Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães

CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte

DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FF – Formas Farmacêuticas

GHAF – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

GI – Gastrointestinal

HML – Hospital Magalhães Lemos

HGSA – Hospital Geral de Santo António

IL-1β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-18 – Interleucina 18

MN – Medicina Nuclear

NP – Nutrição Parentérica

PCR-us – Proteína-C reativa ultrassensível

PRM – Problema Relacionados com a Medicação

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RF – Radiofarmácia

RT – Reconciliação Terapêutica

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

UEC – Unidade de Ensaios Clínicos

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO – Unidade de Farmácia Oncológica

ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

USP – *United States Pharmacopeia*

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

Durante o período de 16 de Janeiro a 7 de Março de 2025, realizei o meu estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), na cidade do Porto, que integra: o Hospital Geral de Santo António (HGSA), incluindo o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos (HML), o Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) e Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM).[1] No início de 2024, foi criada a Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), resultante da fusão do CHUdSA com os Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) do Grande Porto II (Gondomar) e do Grande Porto V (Porto Ocidental),[2] enquadrando-se no grupo E do *Benchmarking* Hospitais do SNS, das ULS de maior dimensão.[3] O CHUdSA destaca-se pela excelência na prestação de cuidados de saúde e elevado nível de especialização e investigação, sendo a única instituição pública dedicada ao estudo de mais de 400 patologias raras,[4] Centro de Referência em 16 áreas [5] e integrante de onze Redes Europeias de Referência.[6]

Os SF são essenciais nos cuidados hospitalares, sendo responsáveis pelo circuito do medicamento (CdM), garantindo a qualidade, segurança e eficácia da terapêutica.[7] A equipa, sob direção técnica da farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha, inclui farmacêuticos, dos quais 13 residentes, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica e técnicos auxiliares de saúde. Devido à sua complexidade, os SF organizam-se em unidades especializadas, focadas em etapas específicas do CdM, mas funcionando de modo integrado: a Unidade de Farmácia em Ambulatório (UFA), Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmacotecnia (preparações estéreis e não estéreis (NE)), Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), Unidade de Ensaios clínicos (UEC) e o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF). De notar ainda as unidades satélite de Farmácia de Ambulatório de Doenças Infeto-contagiosas (AI) e de Farmácia do CMIN e a colaboração da Radiofarmácia no serviço de Medicina Nuclear (MN). Os farmacêuticos integram comissões técnicas relevantes, nomeadamente a Comissão de Ética, de Qualidade e Risco e a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), responsável por decisões de aquisição e protocolos de utilização de medicamentos, incluindo pedidos de autorização de utilização excecional (AUE) ao Infarmed. Os SF do CHUdSA são certificados pela Norma ISO 9001:2015 e acreditados pelo *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS). O meu estágio decorreu sob a orientação da Dra. Luísa Álvares, Dra. Sofia Fontes e Dra. Sara Madureira, que permitiram a minha integração e acompanhamento nas diversas unidades dos SF.

2. Cronograma e a sua explicação

O meu estágio no CHUdSA teve a duração de 7 semanas e 2 dias, cujos dois primeiros foram dedicados à integração e explicação geral dos SF. A **Tabela 1** descreve o cronograma das unidades que acompanhei.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
20 a 24/01	**27 a 31/01**	**3 a 7/02**	**10 a 14/02**	**17 a 21/02**	**24 a 28/02**	**03 a 07/03**
Farmacotecnia (NE e E/NP*)	UFA	CMIN | RF | AI |RT*[1]	APF/UEC	DIDDU	UFO	Atividades/ Relatório

Não estéreis (NE), Estéreis (E)/Nutrição Parentérica (NP)|[1]Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) |Radiofarmácia (RF) |Ambulatório de Doenças Infeto-Contagiosas (AI) | Reconciliação Terapêutica (RT)

A Unidade de Farmacotecnia dedica-se à preparação de medicamentos manipulados, para suprir lacunas terapêuticas não atendidas pela indústria farmacêutica. No setor de medicamentos NE, participei na manipulação de suspensões e soluções orais, cápsulas, geles e pastas, adaptadas às necessidades dos doentes. No setor de estéreis, observei a preparação de colírios; de medicamentos intravítreos, como bevacizumab (uso *off-label*) e aflibercept; seringas de morfina e de bolsas de NP para neonatologia, pediatria e para adultos. Neste setor, as preparações ocorrem em sala limpa, com pressão positiva e técnica asséptica. Os procedimentos são rigorosamente controlados, seguindo fichas/ordens de preparação para garantir a qualidade e reprodutibilidade, sendo devidamente rotulados (Anexo I), acondicionados e armazenados.

Na UFA, participei no atendimento e dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, do hospital de dia e da consulta externa. Estes medicamentos, sujeitos a monitorização rigorosa devido à complexidade das patologias e custos elevados, incluem imunossupressores, anticorpos monoclonais e hemoderivados, sujeitos a registo oficial para rastreabilidade. São geralmente dispensados para curtos períodos e fornecidos gratuitamente sob regimes excecionais de comparticipação ou mediante autorização da CFT. Face às dúvidas frequentes dos doentes sobre medicamentos biossimilares e pedidos de medicação ao domicílio, elaborei um poster e folhetos informativos (Anexo II e III), para afixação na sala de espera da UFA e distribuição aos utentes.

No CMIN, acompanhei a validação e dispensa de medicamentos para os serviços de Neonatologia, Cuidados Intensivos Pediátricos, Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia e Planeamento Familiar, tanto para internamento como para ambulatório. Na RF, integrada na MN, observei a manipulação, preparação e controlo de qualidade de radiofármacos, como o tecnécio (99mTc)–Sestamibis, para cintigrafia das paratiroideias e 99mTc–oxidronato, para cintigrafia óssea. No AI, acompanhei e participei na gestão terapêutica do VIH, hepatites e tuberculose, com validação e dispensa de antirretrovíricos e terapêutica para cancro da próstata, assegurando a monitorização

da terapêutica e confidencialidade. Na RT, acompanhei a visita médica no Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, analisando o histórico medicamentoso dos doentes, para identificação de discrepâncias na prescrição durante a admissão, transição e alta hospitalar, tendo também participado na entrevista aos doentes.

O APF é a unidade central de seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos (PF) para os serviços clínicos (SC), gerindo *stocks* de forma eficiente. Utiliza o sistema *Kanban* (Anexo IV) para evitar ruturas, sinalizando o ponto (PE) e quantidade de encomenda (QE), podendo ainda operar por distribuição clássica, mediante acordo entre os SF e os SC, com pedidos eletrónicos ou manuais. Desde 2024, o APF gere e distribui medicamentos e PF aos Cuidados de Saúde Primários da ULSSA, incluindo materiais de penso, contraceptivos, dispositivos intrauterinos, vacinas, hemoderivados e estupefacientes, cujo envio participei. A UEC assegura que todas as etapas do CdM experimental seguem as Boas Práticas Clínicas (BPC). Por ser uma área experimental, focada em novas terapêuticas com possíveis riscos, há supervisão constante através de visitas de monitorização, garantindo a conformidade com os protocolos e adesão (*compliance*) dos participantes. A formação contínua em BPC, como a "ICH GCP E6 (R2)", que realizei e obtive certificação (Anexo V), é indispensável.

Na DIDDU, o farmacêutico valida prescrições médicas para regime de internamento, individualmente e para um período de 24 horas, analisando a dose, posologia, via de administração e interações medicamentosas e também conforme as deliberações estabelecidas pela CFT e a legislação vigente. É usado o *software* GHAF, que permite aceder a informações analíticas dos utentes, auxiliando na tomada de decisão e identificação de PRM. Além disso, colaborei na dispensa de medicamentos sujeitos a regulamentação especial, como estupefacientes e hemoderivados, exigindo o preenchimento do “Anexo X” (Anexo VI) e o “Modelo 1804” (Anexo VII), respetivamente, garantindo a rastreabilidade.

Na UFO, acompanhei a validação, preparação e dispensa de medicamentos para oncologia, para o Hospital de Dia Polivalente, assegurando a conformidade dos esquemas quimioterapêuticos, a dose, periodicidade e sistema de perfusão, ajustado ao peso do doente ou área de superfície corporal, entre outros. A manipulação de citotóxicos, devido à toxicidade, requer segurança rigorosa, para proteção do operador e da preparação, incluindo equipamentos de proteção individual adequados, sala a pressão negativa e câmara de fluxo laminar vertical classe II B, onde pude observar todos os procedimentos realizados, bem como o controlo de qualidade.

Durante o estágio, assisti a duas formações ministradas pela Dra. Patrocínia Rocha sobre Metodologia de Financiamento dos Medicamentos, focadas na “Avaliação Farmacoterapêutica (PICO)” e na “Avaliação da Evidência: Comparações Diretas e Indiretas”, além de uma formação da BeiGene sobre o medicamento Zanubrutinib.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Manipulação de formas farmacêuticas sólidas: Preocupações com a exatidão, segurança e impacto clínico

| Contextualização

Durante a minha semana na unidade de Farmacotecnia, no setor de preparações NE, constatei que muitas prescrições médicas indicavam doses e formas farmacêuticas (FF) não disponíveis comercialmente, o que, muitas vezes, origina a necessidade de manipulação dessas FF, por divisão, abertura ou esmagamento, especialmente na população pediátrica. No entanto, essa prática apresenta desafios significativos, como a perda de exatidão na dose administrada e a inadequação para populações especiais. Um erro comum é presumir que a presença de ranhura num comprimido garante a sua divisão exata, quando pode existir apenas para facilitar a deglutição. A consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) pode evitar equívocos que poderiam comprometer a eficácia e segurança do tratamento. Diante destas situações, a solução mais apropriada geralmente envolve a manipulação clínica, bem como o contacto com o médico prescritor, alertando para estas questões.

Durante o meu estágio, surgiram diversos casos em que foi necessário recorrer à manipulação clínica e em que pude colaborar, nomeadamente de suspensão oral de amitriptilina; espironolactona; captopril; nifedipina; tiamina; ácido fólico, entre outros.

| Desenvolvimento

A manipulação de FF sólidas é uma prática clínica comum, especialmente em pediatria, devido à falta de formulações adequadas à idade, mas também pela redução de custos e facilidade de deglutição.[8,9] No entanto, pode prejudicar a exatidão da dose, biodisponibilidade, segurança e eficácia do tratamento.[8] A maioria dos medicamentos é desenvolvida para adultos, o que compromete o tratamento de doenças pediátricas e torna frequente a adaptação de FF sólidas para crianças. Assim, são comuns prescrições de medicamentos não aprovados ou não licenciados para pediatria, sem evidências sobre a exatidão da dose administrada e em que enfermeiros, pais ou cuidadores são responsáveis pelo seu fracionamento o que aumenta o risco de erros.[8,10]

Estudos indicam que a divisão, trituração ou abertura de FF sólidas podem resultar em variações significativas na dose. A perda de substância ativa (SA) durante a trituração, por exemplo, pode variar entre 0,1% e 30,7%, dependendo do medicamento e da técnica do operado.[10] Além disso, a divisão manual de comprimidos, pela imprecisão no corte, podem não cumprir os critérios de uniformidade de dose da Farmacopeia e outros documentos oficiais, levando a subdosagens drásticas, especialmente crítico para fármacos com margem terapêutica estreita.[8,9] Outro estudo demonstrou que algumas SA apresentaram grandes variações na uniformidade do conteúdo (com

base na especificação da USP) e perda significativa de pó durante o processo, aumentando o risco de erro na dose administrada.[9]

Diante destes desafios, a manipulação de suspensões orais é uma solução segura e comum na farmácia hospitalar. Estudos demonstram que suspensões orais manipuladas apresentam menor variação de dose comparado ao fracionamento de FF sólidas e, portanto, devem ser priorizadas quando não existem outras opções adequadas no mercado.[8] Contudo, a sua preparação requer um conhecimento técnico rigoroso do farmacêutico, considerando fatores como solubilidade, estabilidade do fármaco e compatibilidade com excipientes.

| Conclusão

A manipulação de FF sólidas é um debate atual com elevada relevância. Embora formulações adequadas sejam escassas para determinadas populações, esta prática deve ser evitada sempre que possível, uma vez que o fracionamento nem sempre garante uma divisão equitativa e a trituração pode resultar numa perda de fármaco significativa. A não ser que seja indicado pelo fabricante, a orientação geral é que a estrutura física do medicamento permaneça inalterada [11]. Quando não existem alternativas comerciais adequadas, a solução mais segura passa pela preparação de um medicamento manipulado em farmácia hospitalar, garantindo maior exatidão e homogeneidade da dose. A experiência neste setor permitiu-me compreender os desafios reais associados à manipulação de FF e a sua relevância na prática clínica, especialmente na população pediátrica. Além disso, permitiu-me aplicar conhecimentos adquiridos na área da Tecnologia Farmacêutica, reforçando a necessidade de uma tomada de decisão baseada em evidência científica e na consulta rápida de fontes fidedignas, como o RCM, UpToDate, entre outros. Adicionalmente, reforçou a importância do papel do farmacêutico na resolução de problemas relacionados com prescrições inadequadas, bem como na comunicação com a equipa médica para informar sobre lacunas comerciais e sugerir alternativas mais seguras.

Atividade 2 | Beta-bloqueadores como agentes terapêuticos no hemangioma infantil

| Contextualização

Na passagem pelo CMIN, deparei-me com a prescrição médica de um beta-bloqueador a um lactente de 4 meses, do sexo feminino, com hemangioma. Por se tratar de uma prescrição pouco comum, avaliou-se a necessidade da preparação de um medicamento manipulado, pelos SF do CHUdSA ou a existência de uma alternativa comercial. Diante desta situação, foi-me proposta a pesquisa sobre o Hemangiol®, uma solução oral desenvolvida para a população pediátrica, contendo 4,28 mg de cloridrato de propranolol (equivalente a 3,75 mg de propranolol base). Indicado para o tratamento do hemangioma infantil (HI) proliferativo que requer terapêutica

sistémica, o Hemangiol® possui AIM para uso pediátrico desde 2014, sendo financiado em Portugal desde 2016.[12]

| Desenvolvimento

Os beta-bloqueadores antagonizam os recetores β-adrenérgicos, bloqueando a ligação de catecolaminas, como a noradrenalina e adrenalina, que resulta na redução da pressão arterial e da frequência cardíaca, sendo o propranolol um dos representantes desta classe farmacológica.[13] Embora inicialmente desenvolvido para condições cardiovasculares, o propranolol demonstrou eficácia significativa no tratamento do HI, alterando o paradigma terapêutico desde a sua descoberta acidental em 2008.[13] Os HI são os tumores benignos de tecidos moles mais comuns da infância, especialmente no sexo feminino, com incidência entre 3% a 10%, apresentando um padrão característico de crescimento rápido nos primeiros meses de vida, seguido de uma regressão espontânea ao longo dos anos.[14] No entanto, cerca de 10-15% dos casos podem exigir tratamento devido ao seu impacto funcional ou estético, especialmente em localizações como a região periocular, subglótica ou perioral.[14,15] Estão descritos três subtipos diferentes de recetores β (β1-3), justificando as diferentes manifestações da utilização de propranolol, consoante a localização destes recetores e a fase de desenvolvimento do HI. Os recetores β3 localizam-se principalmente no tecido adiposo, enquanto os β1 e β2 se encontram maioritariamente nos vasos sanguíneos.[15]

O propranolol oral surgiu, em 2014, como a terapêutica de primeira linha para o HI que requer terapêutica sistémica, demonstrando eficácia em até 98% dos casos, com um perfil de segurança superior aos tratamentos anteriores, como corticosteroides sistémicos.[14,16,17] A sua ação inclui vasoconstrição, redução da proliferação celular, inibição da angiogénese e indução da apoptose nas células endoteliais vasculares. Além disso, interage com vias de sinalização molecular, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), contribuindo para a regressão das lesões.[15] Adicionalmente, foi observado que o propranolol pode modular o microambiente imunossupressor, influenciando vias de sinalização adrenérgica ao redor dos tumores. Estes efeitos foram atribuídos à modulação de múltiplas vias de sinalização, interferindo na proliferação, migração e invasão celular, bem como na diferenciação dos adipócitos e resistência à angiogénese.[13] Apesar dos avanços terapêuticos, os mecanismos subjacentes aos efeitos do propranolol não foram ainda totalmente elucidados, sugerindo que os seus mecanismos de ação podem envolver não apenas um único fator, mas uma combinação de eventos. Estudos indicam que os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel relevante na regulação da expressão genética, participando na supressão tumoral e na regulação de oncogenes, o que pode estar envolvido nos efeitos terapêuticos do propranolol.[18] O impacto do propranolol na remodelação do microambiente tumoral e na modulação da angiogénese reforça o seu potencial

como uma abordagem terapêutica inovadora.[18] Os efeitos adversos registados foram ligeiros, incluindo palidez, sudação, redução do apetite e agitação e os efeitos mais graves foram raros, destacam-se a hipoglicemia, a bradicardia e a hipotensão, sendo fundamental a monitorização clínica, especialmente nas primeiras administrações e ajustes de dose.[14,16] A posologia recomendada do propranolol inicia-se com 1 mg/kg/dia, aumentando progressivamente até 3 mg/kg/dia, administrado em duas doses diárias. O tratamento é geralmente mantido por um período de seis meses, sendo a sua interrupção avaliada individualmente.[14,16]

O Hemangiol®, formulação autorizada e comercializada em Portugal, é indicado para lactentes entre as 5 semanas e 5 meses de vida, seguindo um regime de escalonamento de dose para minimizar riscos. Deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições para prevenir hipoglicemia, sendo importante a educação dos cuidadores para que sejam detetadas precocemente possíveis intolerâncias.[19] Além disso, a avaliação farmacoterapêutica do Hemangiol® demonstrou valor terapêutico acrescentado uma vez que, para a mesma indicação clínica, o propranolol não tem comparador.[12]

| Conclusão

O propranolol transformou o tratamento do HI, destacando-se pela sua eficácia, segurança e facilidade de administração. Esta atividade reforçou a importância do farmacêutico, particularmente no CMIN, em compreender os mecanismos de ação dos fármacos e reconhecer indicações terapêuticas para além das mais comuns. Além disso, em caso de rutura ou indisponibilidade comercial, os SF estão aptos para preparar um medicamento manipulado.

Atividade 3 | Fomepizol no tratamento de intoxicações por metanol e etilenoglicol

| Contextualização

Durante a minha passagem na DIDDU, acompanhei um caso de um doente com mais de 50 anos, do sexo feminino, diagnosticado com esquizofrenia e internado por intoxicação por álcoois (metanol/etilenoglicol), após ingestão de líquido anticongelante, resultando em acidose metabólica. Apresentava um hiato aniónico (HA) e *gap* osmolar aumentados e cetoacidose desconhecida no momento da admissão, além de depressão no nível de consciência, disfunção neurológica, hipotensão e rabdomiólise. Assim, foi solicitada aos SF a aquisição urgente de fomepizol 1,5g/1,5mL como antídoto, para perfusão por via intravenosa (IV). Dada a excecionalidade do caso, foi-me sugerido explorar a temática, o uso deste antídoto e quais as alternativas.

| Desenvolvimento

A intoxicação por metanol e etilenoglicol (EG) é uma emergência médica grave, com potencial significativo para causar toxicidade severa e mortalidade, mesmo em pequenas

quantidades.[20] Estes álcoois tóxicos estão presentes em produtos industriais e domésticos, como soluções anticongelantes, líquidos de limpa para brisas, solventes, produtos de limpeza e combustíveis.[21] A exposição ocorre predominantemente por ingestão intencional, acidental ou em contextos de automutilação, enquanto a inalação ou contacto dérmico são raros.[20] O EG distingue-se pelo seu sabor doce e ausência de odor.[22] Embora a intoxicação por estes compostos apresente diferenças clínicas, o tratamento é semelhante.[20] São metabolizados no fígado, pela enzima álcool desidrogenase (ADH), originando metabolitos altamente tóxicos.[20,23] O EG converte-se em glicoaldeído, que sofre oxidação subsequente para glicolato, glioxilato e oxalato, responsáveis por acidose metabólica grave e disfunção renal. O metanol, por sua vez, é metabolizado a formaldeído, seguido de ácido fórmico, que causa acidose metabólica severa, toxicidade ocular e, em casos mais graves, à morte.[21,23,24] A tomada de decisão e a instituição rápida do tratamento evitam complicações graves, baseando-se na suspeita clínica e em parâmetros laboratoriais indiretos, como HA e osmolar, já que a confirmação laboratorial pode ser tardia.[20] O tratamento visa inibir a ADH para evitar a formação dos metabolitos tóxicos e, em alguns casos, recorrer à hemodiálise para remoção de toxinas e correção de distúrbios metabólicos.[20] Devido à rápida absorção, a lavagem gástrica ou carvão ativado não são recomendados, embora a indução do vómito diretamente após a ingestão de grandes quantidades possa ser útil.[21]

O fomepizol (4-metilpirazol) é o tratamento de primeira linha por inibir competitivamente a ADH, com uma afinidade quase 8000 vezes superior ao etanol, reduzindo a toxicidade sistémica e apresentando poucos efeitos adversos.[20,24,25] A administração deve ser iniciada imediatamente em casos suspeitos, com dose de ataque de 15 mg/kg IV durante 30 minutos, seguida de doses de manutenção de 10 mg/kg a cada 12 horas, com ajustes para doentes em hemodiálise.[20,25] Além da elevada eficácia, destaca-se pela facilidade de administração e bom perfil de segurança, embora o custo elevado possa limitar a sua disponibilidade.[20,23] O etanol, embora historicamente utilizado como alternativa, requer monitorização rigorosa dos níveis séricos para manter concentrações terapêuticas adequadas e apresenta maior risco de efeitos adversos, como depressão do SNC, hipoglicemia e irritação venosa quando infundido.[20] No caso de indisponibilidade de fomepizol, a administração de etanol torna-se a principal alternativa terapêutica, por via IV ou oral (*per os*).[20,26] Neste caso, poder-se-ia preparar uma solução glicosada IV de etanol, pelos SF hospitalares, com 100 mL de etanol a 96-100% (álcool absoluto) diluídos em 900 mL de glucose a 5% (volume total 1000mL);[20,26] ou administrar etanol a 40-43% (como vodka ou whisky), *per os* ou via nasogástrica, diluído para 20% se necessário, até atingir níveis séricos de 100 mg/dL.[22,27]

A intoxicação por metanol e EG exige uma abordagem rápida e eficaz, sendo o fomepizol a melhor opção terapêutica, pela sua elevada eficácia e segurança, enquanto o etanol permanece uma alternativa viável, embora menos segura e com maior necessidade de monitorização. A

atuação integrada da equipa médica e do farmacêutico hospitalar é essencial para garantir a identificação precoce, escolha terapêutica adequada e o melhor desfecho clínico.

| Conclusão

Esta atividade destacou a importância de uma resposta ágil e eficaz, aliada ao conhecimento em toxicologia clínica, para a validação e disponibilização de antídotos e identificação rápida de alternativas terapêuticas. Permitiu compreender a pertinência do fomepizol como tratamento de primeira linha e as limitações do etanol como alternativa. Além disso, evidenciou o papel crucial da validação destes antídotos pelos SF, nomeadamente na DIDDU, onde as prescrições possuem frequentemente um caráter urgente. Por fim, é particularmente interessante observar a transição do conhecimento teórico académico para a prática clínica, compreendendo que mesmo casos peculiares ocorrem e que é fundamental estar preparado para uma atuação rápida e precisa.

Atividade 4 | Sacituzumab govitecan para o cancro da mama triplo negativo metastático: uma nova estratégia terapêutica

| Contextualização

Durante o meu estágio na UFO, estudei o caso de uma utente com mais de 50 anos, do sexo feminino, diagnosticada com carcinoma da mama triplo negativo (CMTN) metastático. Propus-me analisar este caso clínico, descrito no Anexo VIII. Diagnosticada em outubro de 2022, com CMTN em estadio cT4bN2M0, iniciou quimioterapia (QT) neoadjuvante com 12 ciclos de Carboplatina+Paclitaxel e 4 ciclos de Doxorrubicina+Ciclofosfamida "dose densa" (ACdd), seguido de mastectomia e radioterapia (RT) adjuvante. Posteriormente, iniciou manutenção com Capecitabina, sob a qual apresentou progressão pulmonar, levando à introdução de uma nova linha de QT com Carboplatina e Gemcitabina. No entanto, devido a reação de hipersensibilidade à Carboplatina, manteve apenas Gemcitabina, conseguindo estabilização temporária da doença. Em janeiro de 2025, surgiram sintomas neurológicos compatíveis com progressão cerebral e pulmonar, confirmadas por TAC. Sem opção cirúrgica viável e após falha de duas linhas de tratamento, foi avaliada em Conselho de Grupo a utilização de Sacituzumab Govitecan (SG), um anticorpo-conjugado anti-Trop-2, por demonstrar benefícios na sobrevida e controlo do CMTN metastático. Assim, foi proposta à CFT a sua aprovação, que visa proporcionar uma alternativa terapêutica eficaz.

| Desenvolvimento

O CMTN é um subtipo agressivo de cancro da mama, caracterizado pela ausência de recetores hormonais de estrogénio, progesterona e HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).[28] Representa cerca de 10-20% dos casos de cancro da mama e está associado a um prognóstico reservado, devido à elevada taxa de recidiva e resistência aos tratamentos convencionais, com uma sobrevida média de apenas 18 meses.[28,29] Os regimes de tratamento de primeira linha para CMTN

metastático inclui taxanos, antraciclinas ou platinas, com opções adicionais como capecitabina, vinorelbina e gemcitabina, financiadas em Portugal.[28,30] Apenas 50% dos doentes chegam à terceira linha de tratamento para doença metastática. Contudo, a eficácia destas terapêuticas é limitada e a taxa de resposta diminui progressivamente ao longo das linhas de tratamento.[28]

A introdução do SG (Trodelvy®) trouxe uma nova abordagem terapêutica, como terceira linha metastática. Este conjugado anticorpo-fármaco combina um anticorpo (Ac) monoclonal humanizado anti-Trop-2, uma glicoproteína transmembranar expressa em mais de 90% dos casos de CMTN, com o metabolito citotóxico SN-38, um inibidor da topoisomerase I.[28–30] Após a administração do SG, o Ac liga-se ao Trop-2 (antigénio da superfície celular trofoblástica 2) nas células tumorais, promovendo a internalização do conjugado e libertação do SN-38, aumentando a eficácia antitumoral e reduzindo a toxicidade sistémica.[28,30] O SN-38 é metabolizado pela uridina difosfato-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1), pelo que variantes genéticas, como o alelo UGT1A1*28, podem reduzir a atividade enzimática, aumentando o risco de neutropenia pelo SG nos indivíduos homozigotos.[31] O SG foi aprovado, pelo Infarmed, em 2023, para "tratamento de doentes adultos com CMTN irressecável ou metastático, que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma terapêutica para doença avançada."[28] Face ao comparador (capecitabina, gemcitabina ou vinorelbina), o SG mostrou valor terapêutico acrescentado substancial.[28] O ensaio clínico ASCENT, evidenciou um benefício significativo do SG em relação à QT convencional de primeira linha, em termos de sobrevivência global e taxa de resposta objetiva.[30,32]

O caso que acompanhei envolveu uma utente diagnosticada com CMTN em estadio avançado, que apresentou progressão pulmonar e metastização cerebral após duas linhas de tratamento sistémico. Dado o mau prognóstico e a ausência de alternativas eficazes financiadas no SNS, foi solicitada à CFT a aprovação para utilização de SG. O pedido foi autorizado com base na evidência disponível e na recomendação internacional, nomeadamente diretrizes da ESMO e NCCN, para doentes com progressão após duas ou mais linhas de tratamento. A administração do SG segue um esquema de 10 mg/kg (IV), uma vez por semana, nos dias 1 e 8 de ciclos de 21 dias, sendo necessária monitorização rigorosa e informação à utente sobre os efeitos adversos, que incluem neutropenia, diarreia, náuseas, alopecia e reações de hipersensibilidade.[28,33] A gestão dos efeitos adversos envolve a profilaxia com G-CSF para neutropenia grave, o uso de antidiarreicos e antieméticos, essenciais para a gestão da toxicidade, conforme descrito no Anexo IX.[31] O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.[28,33]

| Conclusão

Este caso ilustra a importância da avaliação farmacêutica na otimização do tratamento oncológico, garantindo acesso a terapias inovadoras e melhorando o prognóstico de doentes com

poucas opções terapêuticas. A autorização pela CFT permitiu oferecer uma opção terapêutica com potencial benefício clínico. Este caso reforçou a relevância da farmácia clínica e da tomada de decisões terapêuticas, demonstrando como a análise crítica de evidência científica e a colaboração entre equipas multidisciplinares impactam positivamente o acesso a medicamentos inovadores.

Secção B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu entre 10 de março e 16 de julho, na Farmácia da Devesa, em Vila Nova de Famalicão. Situada numa zona central da cidade e de fácil acesso, entre o Parque da Devesa e o centro urbano, dispõe de acessos pedonais, automóveis e cicláveis e estacionamento privado para utentes. A farmácia foi concebida segundo princípios de sustentabilidade, integrando fontes de energia renovável, como painéis solares e materiais recicláveis na dispensa de medicamentos. Distingue-se ainda pela utilização de um robô dispensador de medicamentos, que automatiza a gestão de stock e contribui para um atendimento mais eficiente, enquanto melhora a organização do espaço. Esta tecnologia permite separar as áreas de atendimento público das zonas privadas, como o laboratório, a zona de armazenamento, a entrada de serviços e o espaço interno do *Farmadrive*.

Embora com apenas dois anos, a Farmácia da Devesa tem uma longa história na cidade, anteriormente funcionando como Farmácia Cameira, reconhecida e valorizada pela população local. Integra um grupo que inclui farmácias de referência, como a Farmácia do Calendário e a Farmácia da Estação, sendo também pioneira a oferecer o serviço de *Farmadrive* na cidade. Possui um horário alargado e disponibiliza múltiplos serviços: administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV), medição de parâmetros antropométricos e bioquímicos (glicemia, colesterol total, HDL, ácido úrico, triglicerídeos), medição da pressão arterial (PA), aconselhamento dermocosmético, consultas de nutrição, perfuração de orelhas e serviços nas áreas de podologia, osteoetiopatia e estética avançada. Conta também com o serviço *FarmaShop* 24h, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), com o Programa VALORMED e disponibiliza o serviço Encomenda Fácil, que permite a entrega de medicação ao domicílio. O espaço físico da farmácia está organizado de forma funcional, incluindo áreas de atendimento ao público, zonas de armazenamento e gestão de medicamentos, bem como gabinetes dedicados à prestação de serviços farmacêuticos, assegurando um serviço personalizado e de elevada qualidade. A farmácia funciona de segunda a sexta-feira das 8h30 às 21h00, aos sábados das 9h00 às 20h00 e aos domingos das 10h00 às 13h00, integrando ainda o sistema de turnos de 24 horas em articulação com as restantes farmácias da cidade. A equipa da Farmácia da Devesa é composta por farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares, sob a direção técnica dos farmacêuticos Dr. Hélder Mesquita e Dr.ª Alexandra Esteves. Durante o estágio, fui orientada pela Dr.ª Sara Costa, que, assim como toda a restante equipa, proporcionou o meu desenvolvimento profissional e pessoal no âmbito da prática farmacêutica comunitária, envolvendo-me desde cedo em todas as atividades.

2. Cronograma e a sua explicação

O meu estágio em farmácia comunitária teve a duração 4 meses e uma semana, onde pude desempenhar as atividades descritas no cronograma da Tabela 2.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular na Farmácia da Devesa

	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção, conferência e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e físicos	X	X	X	X	X
Gestão de Reservas	X	X	X	X	X
Observação de Atendimentos	X				
Atendimento com Supervisão	X				
Atendimento Autónomo	X	X	X	X	X
Gestão de stocks, prazos de validade e devoluções	X	X	X	X	X
Organização do espaço	X	X	X	X	X
Conferência do receituário e Faturação			X	X	X
PIM	X	X	X	X	X
Formações	X	X	X		

O primeiro mês incidiu, sobretudo, em tarefas de *backoffice*, como receção, conferência e armazenamento de encomendas, controlo de validades, gestão de *stocks* e reservas, bem como organização do espaço físico da farmácia. Estas funções permitiram-me associar as SA a nomes comerciais, conhecer a localização dos medicamentos e adaptar-me ao *software* utilizado, nomeadamente o Sifarma2000® e o novo módulo do Sifarma®. Compreendi também a logística das encomendas diárias, diretas a fornecedores como a Cooprofar e Empifarma, de baseadas nas vendas e *stocks* mínimo e máximo, bem como encomendas *B2B* ou instantâneas (que permitem dar uma resposta quase imediata ao utente) e da Via Verde do Medicamento.

Simultaneamente, fui integrada no atendimento ao público, inicialmente sob supervisão, o que me permitiu conhecer diferentes tipos de prescrições, regimes de comparticipação e o processo de dispensa de medicamentos, incluindo psicotrópicos e estupefacientes e os seus procedimentos legais. Rapidamente passei a realizar atendimentos de forma autónoma, o que contribuiu significativamente para o desenvolvimento de competências de comunicação e aconselhamento, sempre com apoio da equipa quando necessário. Acompanhei e auxiliei também a preparação de PIMs (Anexo X) e a gestão de alterações terapêuticas.

No âmbito dos cuidados farmacêuticos, realizei medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como glicemia, PA, colesterol total e outros parâmetros lipídicos. Para promover uma

monitorização regular, elaborei um manual de registo com os valores de referência e intervalos ideais (Anexo XI). Estas medições, realizadas em gabinete, facilitaram um diálogo próximo com os utentes, possibilitando o aconselhamento terapêutico, a recomendação de medidas não farmacológicas ou, quando necessário, a sugestão de consulta médica.

Na área da dermofarmácia e cosmética, participei em várias formações promovidas por marcas especializadas, realizadas tanto na farmácia como em contexto externo. Estas ações aprofundaram os meus conhecimentos sobre ingredientes ativos e a sua adequação às necessidades dos utentes. Adicionalmente, participei em formações internas relacionadas com os medicamentos e produtos farmacêuticos.

Ao longo do estágio, estive envolvida na organização de alguns eventos ou atividades, como um "*Open Day* de avaliação de parâmetros bioquímicos e PA", a realização de "Diagnóstico de pele por biometria cutânea" (Anexo XII), "Seguimento Farmacoterapêutico" e avaliação da qualidade do sono, algumas das quais serão detalhadas posteriormente. Contribuí também para a reorganização de *stock* fora do robô, otimizando a acessibilidade, na decoração temática do espaço e na implementação de estratégias de exposição, como guias de indicação terapêutica nos produtos para controlo do peso. Colaborei ainda na dinamização de conteúdos para as redes sociais da farmácia, reforçando a proximidade com a comunidade. Tive ainda a oportunidade de representar a farmácia em alguns eventos. Lecionei uma aula na escola profissional CIOR, no âmbito da Feira da Saúde, dirigida ao curso profissional de Técnico Auxiliar de Farmácia, abordando o tema dos parâmetros lipídicos, nomeadamente o colesterol, com demonstração prática de medições, usando o equipamento Mission Ultra® (Anexo XIII). Integrei a organização das II Jornadas de Cosmética, Saúde e Bem-estar, promovidas pela CESPU, dando apoio logístico e operacional no evento, em que a farmácia da Devesa tem um papel ativo enquanto entidade patrocinadora (Anexo XIV) e participei ainda num evento do Dia Mundial da Criança, com a equipa da farmácia, no Parque da Devesa, promovendo atividades lúdico-pedagógicas direcionadas ao público infantil, que registou uma adesão significativa.

No período pós-laboral, acompanhei o fecho do receituário, o envio de faturas aos organismos de comparticipação e a preparação da documentação legal relativa à dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Assisti também à análise de circulares do Infarmed, pedidos de recolha voluntária e gestão de medicamentos com escassez, incluindo análogos da GLP-1 e sensores de glicemia, exigindo uma triagem cuidada dos utentes elegíveis.

A farmácia da Devesa adota uma filosofia *Kaizen*, focada na melhoria contínua, complementada por reuniões regulares de equipa, fomentando um ambiente colaborativo, mais produtivo e motivador.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | *Open Day:* Determinação de parâmetros bioquímicos e aconselhamento

| Contextualização

Desde o primeiro dia de estágio constatei o interesse de vários utentes da farmácia na realização de testes bioquímicos, nomeadamente perfil lipídico, ácido úrico e glicemia e da pressão arterial. Com o objetivo de dinamizar os serviços farmacêuticos e reforçar o papel da farmácia na prevenção e monitorização de doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas, propus a realização de um *Open Day* dedicado à determinação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente colesterol total (CT), HDL, triglicerídeos (TG), ácido úrico e glicemia capilar. Esta atividade visou também rentabilizar o equipamento Clini5, disponível na farmácia, mas subutilizado e pouco divulgado. Paralelamente, permitiu-me conjugar e aprofundar conhecimentos técnicos e aplicar competências de aconselhamento em áreas como a saúde cardiovascular e metabólica, áreas de particular interesse pessoal.

| Desenvolvimento

O evento decorreu no dia 24 de Abril, tendo sido promovido e divulgado através de folhetos informativos, redes sociais, comunicação no televisor da farmácia (Anexo XV), comunicação ao balcão e envio de mensagens automáticas para utentes com historial de medicação das áreas em foco, recorrendo ao sistema informático da farmácia e à segmentação de perfis. Durante o Open Day foram realizadas medições de CT, HDL, TG, ácido úrico e glicemia capilar, com recurso ao equipamento Clini5, segundo normas do fabricante (*Quilaban*). Como incentivo à adesão, foram oferecidas a análise de TG e a medição da pressão arterial (PA) (média de três registos), bem como descontos em suplementos alimentares associados à saúde CV e metabólica durante um mês. Foi solicitado aos utentes que apresentassem análises laboratoriais recentes, para melhor interpretação dos resultados e um aconselhamento mais fundamentado. Esta abordagem permitiu não só reforçar o aconselhamento farmacêutico, mas também criar um momento de proximidade e educação em saúde com os utentes. Durante os atendimentos, os resultados foram analisados com base nos valores de referência estabelecidos por entidades como a European Society of Cardiology [34] e a Direção-Geral da Saúde.[35] Foram realizadas breves revisões da medicação crónica dos utentes, particularmente estatinas, antidiabéticos orais e anti-hipertensores, com o intuito de reforçar a adesão terapêutica. Quando aplicável, procedeu-se ao aconselhamento de suplementação baseada em evidência científica, nomeadamente a utilização de substâncias como ácidos gordos ómega-3, monacolina K ou coenzima Q10 (CoQ10), considerando a situação clínica e farmacoterapêutica individual, bem como sugestões de melhoria do estilo de vida. A suplementação com ómega-3 demonstrou eficácia na redução dos níveis de TG,[36–38] subclasses de

LDL pequenas e densas e colesterol não-HDL, inclusive em indivíduos sob terapêutica com estatinas, além de promoverem a redução da PA sistólica (PAs) e diastólica (PAd).[37,39] A monacolina K, principal composto ativo do arroz vermelho fermentado, apresenta uma estrutura análoga à lovastatina e atua por inibição da HMG-CoA redutase, reduzindo consequentemente a síntese hepática de colesterol.[40] Apesar de controversa, a monacolina K pode constituir uma alternativa válida em casos de intolerância às estatinas, queixas de mialgias ou resistência ao uso de fármacos. No entanto, a sua utilização deve ser cuidadosamente ponderada e analisada, tendo em conta a idade, história clínica, fatores de risco, parâmetros bioquímicos e qualidade do suplemento alimentar.[40,41] A CoQ10 (na forma oxidada, ubiquinona e, na forma reduzida, ubiquinol), é uma molécula lipossolúvel essencial na fosforilação oxidativa e produção de ATP, estando presente em tecidos com alta exigência energética, como coração, fígado, rins e pâncreas, além de circular no plasma associado a lipoproteínas.[42] Estudos relataram a sua eficácia na redução da PA, CT, TG e LDL, quer isoladamente quer em combinação com outras sustâncias.[42,43] Adicionalmente, a CoQ10 parece exercer efeitos benéficos sobre o stress oxidativo associado à resistência à insulina, à função das células β pancreáticas e função endotelial, bem como na redução do perfil glicémico, em indivíduos com alterações nestes parâmetros, apresentando-se como um potencial adjuvante na gestão do risco cardiovascular e cardiometabólico.[42,44]

A prestação destes serviços enquadra-se na legislação nacional em vigor, nomeadamente na Portaria n.º 97/2018 e no Decreto-Lei n.º 307/2007, que definem os serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados em farmácia comunitária, bem como as competências do farmacêutico em áreas da promoção da saúde e acompanhamento farmacoterapêutico.[45]

| Conclusão

A adesão ao evento superou as expectativas, tanto por marcações como por participação espontânea. Foi notória a recetividade positiva por parte da população, tanto pela facilidade e rapidez das análises como pela clareza e utilidade do aconselhamento prestado. Muitos utentes adquiriram suplementos no próprio dia e outros voltaram posteriormente para repetir o serviço ou solicitar mais informações. Esta atividade demonstrou o potencial da farmácia comunitária na promoção da saúde, prevenção, monitorização e aconselhamento. Através de ações simples, com suporte técnico, científico e legal, é possível promover a literacia em saúde, aumentar a adesão terapêutica e contribuir para o controlo de doenças crónicas de elevada prevalência. Considero que esta experiência deve ser replicada e integrada de forma regular nos serviços da farmácia, com vista a um acompanhamento mais próximo e proativo dos utentes.

Atividade 2 | Qualidade do sono e a utilização de medicamentos ou suplementação, em utentes adultos

| Contextualização

Os distúrbios do sono representam um problema de saúde pública crescente, com impacto significativo na saúde física e mental, estando associados a ansiedade, depressão, redução da qualidade de vida e aumento da procura por cuidados de saúde.[46] A exposição prolongada a fatores de stress, o ritmo de vida acelerado e alterações psicossociais, como as decorrentes da pandemia, parecem ter contribuído para o aumento da prevalência da insónia e má qualidade do sono.[47,48] Paralelamente, tem-se assistido a uma crescente procura de medicamentos e suplementos, com o objetivo de induzir ou melhorar a qualidade do sono, por vezes utilizados sem orientação adequada.[49] A farmácia comunitária, pela sua acessibilidade, desempenha um papel importante na identificação e gestão precoce destes problemas. Neste contexto, desenvolvi uma atividade de avaliação da qualidade do sono em utentes adultos da Farmácia da Devesa, através da aplicação dos questionários validados *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e *Insomnia Severity Index* (ISI), bem como uma secção de questões sobre o uso de medicamentos ou suplementos. A atividade teve como objetivos identificar padrões de sono alterados, compreender a sua perceção pelos utentes e identificar perfis de consumo de medicamentos ou suplementos para melhoria do sono.

| Desenvolvimento

Durante uma semana do mês de junho de 2025, realizei um questionário auto-preenchido e anónimo (Anexo XVI) a utentes adultos da Farmácia da Devesa, com idades entre os 20 e 60 anos. O questionário incluía três secções: o PSQI, o ISI e uma secção dedicada à utilização de medicamentos e suplementação para dormir.

O PSQI é um questionário validado, composto por 19 perguntas, que avalia a qualidade subjetiva do sono no último mês e é utilizado internacionalmente na prática clínica e investigação.[50] Está distribuído em 7 componentes: qualidade subjetiva, latência, duração e eficiência, distúrbios do sono, uso de medicação/suplementação e disfunção diurna (Anexo XVII). Possui ainda 5 questões adicionais, avaliadas por um parceiro habitual, acerca de aspetos do sono difíceis de auto-reportar (por exemplo, ressonar alto, pausas na respiração, espasmos nas pernas e desorientação durante o sono), que podem ser administradas para avaliação clínica, mas não estão incluídas na pontuação. As pontuações dos componentes variam de 0 (sem dificuldade) a 3 (dificuldade grave) e a sua soma total (máximo 21) permitem classificar a qualidade do sono. Uma pontuação superior a 5 indica má qualidade do sono.[51,52] Já o ISI é também um questionário validado, composto por sete partes que avaliam a gravidade dos sintomas de insónia nas últimas duas semanas, incluindo dificuldade em adormecer ou manter o sono, satisfação e preocupação com o padrão de sono,

impacto na vida diária e perceção externa do problema.[53,54] Cada questão é pontuada de 0 a 4, totalizando um valor máximo de 28. Os resultados classificam-se em: ausência de insónia (0-7), insónia subclínica (8-14), insónia clínica moderada (15-21) e insónia clínica grave (22-28).[53–55]

Participaram 62 utentes (42 mulheres e 20 homens), com uma idade média de 40,5 anos. Os resultados estão representados na tabela do Anexo XVIII. A pontuação média no PSQI foi de 7,35, indicando uma qualidade do sono intermédia. Dos participantes, 30,6% apresentaram qualidade do sono intermédia e 27,4% má qualidade do sono. Foram relatadas dificuldades em adormecer 1-2 vezes/semana em 10,1% e 3-4 vezes/semana em 19,3% dos participantes. O acordar durante a noite ou despertar precoce entre 1-2 vezes/semana foi referido em 29,0% dos indivíduos e 27,4% com maior frequência (3-4 vezes/semana). Adicionalmente, 30,6% dos participantes relataram acordar durante a noite com dor. Na componente da disfunção diurna, 17,4% reportaram dificuldade leve a razoável nas tarefas diárias, concentração e fadiga, pelo menos 1-2 vezes/semana. No ISI, 27,4% apresentaram sintomas de insónia subclínica e 14,5% de insónia clínica moderada, com impacto na qualidade de vida e insatisfação com o padrão de sono. Relativamente ao uso de medicamentos ou suplementos, 46,8% dos inquiridos já recorreram a alguma substância para dormir. Os mais usados foram a melatonina (62%), benzodiazepinas (37,9%), antidepressivos com efeito sedativo (37,9%) e suplementos à base de plantas (37,9%). Apesar da maioria ter procurado orientação médica ou farmacêutica, 31% assumiram ter recorrido à internet ou redes sociais. No momento da avaliação, 30,6% utilizavam algum medicamento ou suplemento com esse fim. Entre os utilizadores, 93,1% relataram melhoria do sono e 17,2% referiram efeitos secundários, sobretudo associados a antidepressivos (obstipação, aumento de peso, tremores, sonolência diurna). Os principais motivos para a procura de suplementação (melatonina ou produtos à base de plantas), particularmente, foram: dificuldade em manter o sono (44,8%), em adormecer (34,5%), insónias (10,3%) e fadiga (6,9%).

| Conclusão

Os resultados desta atividade, ainda que baseados numa amostra reduzida, evidenciam a elevada prevalência de distúrbios do sono, com mais de 40% dos participantes a apresentar sintomas de insónia clínica ou subclínica e quase metade a referir já ter recorrido a medicamentos ou suplementos para dormir, por vezes sem orientação profissional e nem sempre adequados às suas necessidades reais. A intervenção farmacêutica revela-se fundamental não só na identificação precoce destes problemas, mas também na gestão segura e personalizada das terapêuticas disponíveis. No futuro, seria relevante integrar estes dados com outros parâmetros de saúde, estabelecer parcerias para um seguimento mais estruturado e investir na promoção da literacia em saúde, particularmente em sono, assegurando que as intervenções respeitam o ciclo fisiológico do sono e respondem adequadamente às necessidades individuais.

Atividade 3 | Biodisponibilidade de nutrientes em suplementos alimentares

| Contextualização

Durante o estágio na farmácia comunitária, foi evidente a elevada procura por suplementos alimentares por parte dos utentes, com finalidades que variavam desde a correção de défices nutricionais, ao reforço do sistema imunitário ou à melhoria da energia e bem-estar geral. No entanto, verificou-se uma dificuldade comum: a escolha do suplemento mais adequado, dada a variedade de formas químicas disponíveis para o mesmo nutriente. A diversidade de formas (além da dose) presentes nos suplementos, pode influenciar significativamente a eficácia do produto, já que a biodisponibilidade varia entre as diferentes formas químicas. Assim, a simples presença do nutriente não garante a sua eficácia clínica. Este facto evidenciou a necessidade de aprofundar o tema da biodisponibilidade, com vista à melhoria da qualidade do aconselhamento farmacêutico.

| Desenvolvimento

A biodisponibilidade representa a fração do nutriente que, após ingestão, é absorvida, alcança a circulação sistémica e é efetivamente utilizada pelo organismo, enquanto a bioacessibilidade refere-se à quantidade de nutriente libertada da sua matriz no trato gastrointestinal (GI) e disponível para absorção.[56,57] A forma química do nutriente, o veículo de administração, interações com outros compostos e o estado nutricional do utente são fatores determinantes.[56,57]

No caso do ferro, os sais ferrosos convencionais, como o sulfato ou fumarato ferroso, apresentam baixa biodisponibilidade (10-15%) e estão frequentemente associados a desconforto GI, como náuseas, dor abdominal e obstipação.[58] O bisglicinato ferroso quelato, por outro lado, tem demonstrado melhor absorção, mesmo em doses mais baixas de ferro elementar (25 mg de ferro/dia) e menor incidência de efeitos adversos,[59–61] sendo preferido em populações sensíveis como grávidas.[60–62] A absorção do ferro não-heme é favorecida pelo ácido ascórbico (vitamina C), que reduz o ferro férrico (Fe^{3+}) a ferro ferroso (Fe^{2+}) e inibida por polifenóis, taninos, fitatos e fármacos como os inibidores da bomba de protões e pelo cálcio ou zinco, que competem pela ligação ao transportador DMT1.[63,64] O ferro sucrossómico, que utiliza uma matriz lipossomal, revelou uma absorção elevada e excelente tolerância GI.[65] Quanto ao magnésio, a biodisponibilidade também varia consoante a forma.[66] Os sais inorgânicos, como óxido, sulfato ou cloreto, embora muito usados e económicos, demonstraram absorção baixa e maior risco de efeitos GI, como diarreia. As formas orgânicas, como o glicinato, citrato, malato ou treonato, revelaram absorção superior e melhor tolerância.[66–69] O glicinato de magnésio, em particular, sendo um quelato com boa estabilidade, mostrou eficácia no aumento dos níveis de magnésio sérico, tecido muscular e cerebral, mesmo em situações de sensibilidade GI.[70,71] O citrato de magnésio revelou-

se também eficaz no aumento dose-dependente dos níveis séricos e dos tecidos cerebral e muscular, especialmente em doses intermédias a elevadas.[71,72] Relativamente à vitamina B12, distinguem-se formas ativas, como a metilcobalamina e a adenosilcobalamina e formas sintéticas, como a cianocobalamina, que necessita de conversão no organismo.[73] A metilcobalamina é a forma coenzimática ativa, diretamente utilizável pelo organismo na remetilação da homocisteína em metionina e predomina no plasma e líquido cefalorraquidiano.[73] Apesar de menos estável, apresenta melhor eficácia em doses elevadas. A cianocobalamina é sintetizada artificialmente pela introdução do grupo cianeto na hidroxocobalamina e, embora mais comum, barata e mais estável, é menos eficiente.[73,74] A hidroxocobalamina, por sua vez, é usada frequentemente por via injetável, no tratamento de défices vitamínicos e no tratamento da intoxicação por cianeto.[73] Já a vitamina B12 sucrossómica demonstrou biodisponibilidade superior, mesmo em indivíduos com problemas GI ou anemia perniciosa.[75] No caso da vitamina D3 (calecalciferol), as formas microencapsuladas ou em veículos lipofílicos, revelaram maior biodisponibilidade do que formas micelizadas.[76] Embora regimes intermitentes em doses elevadas possam ser úteis,[77,78] têm sido associadas ao aumento do risco de quedas e fraturas em populações vulneráveis.[79] Diversos estudos recomendam a suplementação diária entre 1000 a 4000 UI, preferencialmente sob a forma de cápsulas moles, por apresentar uma resposta mais estável e segura.[79–82] A monitorização regular dos níveis de 25(OH)D é importante para ajustar a dose e garantir a eficácia sem riscos de toxicidade.[81,82]

Importa destacar o papel da microbiota intestinal na modulação da absorção de nutrientes. Determinadas estirpes probióticas, como *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* e *B. bifidum* têm mostrado capacidade para aumentar a biodisponibilidade e bioacessibilidade de vitaminas e minerais, reforçando a importância de uma abordagem integrada na suplementação.[83,84]

| Conclusão

A constante atualização e pesquisa é fundamental na prática em farmácia comunitária. A compreensão das diferenças entre as formas químicas dos suplementos alimentares permite melhorar significativamente a qualidade do aconselhamento prestado aos utentes, otimizar o processo de escolha dos suplementos mediante os sintomas e necessidades, com base em critérios científicos. Esta atividade reforça o papel do farmacêutico enquanto profissional de saúde acessível, qualificado e atento à evidência científica, capaz de promover o uso racional e eficaz dos suplementos alimentares. A formação contínua do farmacêutico nesta área é essencial para uma prática fundamentada e centrada no utente.

Atividade 4 | Tirzepatida: uso correto, indicações aprovadas e práticas controversas

| Contextualização

Durante o estágio em farmácia comunitária, verificou-se um aumento significativo na prescrição de tirzepatida (Mounjaro®), um agonista duplo dos recetores polipeptídeo insulinotrópico dependente da glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), aprovado para o tratamento da Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e controlo do peso, em adultos. Contudo, observou-se o seu uso crescente em utentes sem diagnóstico formal de diabetes, incluindo casos de pré-diabetes ou não obesos, o que não corresponde às indicações aprovadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). Foram também identificadas prescrições com posologias não conformes, podendo comprometer a estabilidade do medicamento e a segurança da administração. Estas situações justificaram a minha necessidade em procurar uma análise mais aprofundada do RCM, de pareceres oficiais e literatura científica, com o objetivo de melhor compreender e aconselhar a correta utilização da tirzepatida.

| Desenvolvimento

A tirzepatida é o primeiro agonista duplo dos recetores GIP e GLP-1 aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da DM2 em adultos, como adjuvante da dieta e do exercício físico.[85] Atua simultaneamente sobre os dois recetores, promovendo o controlo glicémico, redução do apetite e consequente perda de peso.[85] Em Portugal, este medicamento é de prescrição médica obrigatória e não comparticipado pelo SNS.

Apesar da sua indicação se restringir a DM2 e controlo do peso, tem sido utilizado em contextos não aprovados (uso *off-label)*, como "emagrecimento estético" em não diabéticos. A EMA e o Infarmed alertaram para a utilização indevida em indivíduos não obesos ou sem patologia metabólica diagnosticada, sublinhando que o medicamento não deve ser usado com fins estéticos.[86,87] Em janeiro de 2025, o Infarmed iniciou uma auditoria alargada ao circuito de distribuição da tirzepatida, abrangendo fabricantes, distribuidores, farmácias e prescritores e comunicou à Inspeção-Geral das Atividades em Saúde (IGAS) casos de alegada má prática clínica associados à prescrição de Mounjaro® para fins de emagrecimento.[88,89] Nos últimos meses, foram identificadas práticas preocupantes na farmácia, como prescrições iniciais com doses elevadas e orientações para divisão da dose da caneta de administração semanal, prática não prevista no RCM e desaconselhada.[85] O Mounjaro® está formulado para administração única semanal, em caneta pré-cheia com dose fixa, cujo esquema aprovado prevê o início com 2,5 mg/semana durante 4 semanas, com progressão até uma dose máxima de 15 mg uma vez por semana. A abertura, fracionamento e reaproveitamento da caneta comprometem a estabilidade, eficácia e segurança do medicamento.[85,90–92] Do ponto de vista da eficácia terapêutica, estudos demonstraram uma

melhoria significativa do controlo glicémico, o IMC, peso corporal e perfil lipídico.[90–92] Contudo, um ensaio revelou que a prática de exercício físico combinado (resistência+aeróbio), durante 6 semanas, foi mais eficaz do que a tirzepatida isolada, inclusive na melhoria da capacidade cardiorrespiratória (VO_2 máx), força e sensibilidade à insulina. A combinação da tirzepatida com exercício físico não apresentou vantagens adicionais sobre o exercício isolado, reforçando a importância de abordagens não farmacológicas como primeira linha terapêutica, especialmente em indivíduos não diabéticos.[90] Relativamente à segurança, os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, diarreia, vómitos, dor abdominal, obstipação, reações no local da injeção e hipoglicemia (quando utilizada com outros antidiabéticos).[85] Foram também identificados eventos adversos inesperados como uso indevido, esquemas incorretos e aumento paradoxal da glicemia.[93] Estudos recentes apontam para possíveis eventos adversos emergentes, exigindo uma vigilância rigorosa por parte dos profissionais de saúde, como lesão renal aguda, mesmo em utentes sem patologia renal pré-existente [93,94] e efeitos psiquiátricos, como alterações de humor e sintomas depressivos, ainda sob investigação.[95] É recomendada a monitorização da função renal após o início ou ajuste da dose.[94] Existem ainda implicações éticas e sociais relevantes. A procura de Mounjaro® para emagrecimento pode reforçar o estigma associado ao peso, influenciar negativamente a imagem corporal e contribuir para distúrbios alimentares.[95] Além disso, o custo elevado e a não comparticipação podem agravar desigualdades no acesso. O uso excessivo de soluções farmacológicas para o controlo do peso pode ainda desviar a atenção de estratégias de saúde pública mais sustentáveis, como a educação nutricional e a prática de exercício.[93,95]

| Conclusão

Esta atividade permitiu consolidar conhecimentos fundamentais sobre a tirzepatida, esclarecendo as suas indicações clínicas, forma correta de administração e limitações associadas ao uso fora dos contextos aprovados. A intervenção farmacêutica é essencial na vigilância do uso racional do medicamento e no esclarecimento dos utentes. Futuramente, será importante o desenvolvimento de materiais informativos simples sobre o uso correto de agonistas GLP-1 e a realização de ações de sensibilização direcionadas a utentes e prescritores, promovendo uma abordagem terapêutica segura e adequada, sempre com base na legislação e nos dados clínicos disponíveis.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Melatonina nos distúrbios do sono: da regulação circadiana à prática clínica

1. Introdução

O sono é essencial para o equilíbrio fisiológico e a qualidade de vida, em qualquer idade.[96] Os ritmos circadianos (RC) são ciclos biológicos endógenos de 24 horas, que regulam funções físicas, mentais e comportamentais.[97] No ser humano, quase todos os tecidos e órgãos possuem RCs, sincronizados com o ciclo diário do dia e noite,[97] que podem ser dessincronizados por doenças neurodegenerativas, mudanças de fuso horário (*jet lag*), exposição à luz artificial noturna e o trabalho por turnos.[97] Estes fatores, a curto prazo, podem resultar em sonolência diurna e dificuldades de concentração, aprendizagem e coordenação e, a longo prazo, risco aumentado de doenças cardiovasculares (CV), metabólicas, imunológicas e neurocognitivas. [97] Os distúrbios do sono, principalmente a insónia, representam uma preocupação crescente de saúde pública, afetando cerca de um terço da população mundial.[98]

A melatonina, do grego *melas* (“escuro") e *tonos* (“tensão"),[99] é produzida predominantemente na glândula pineal durante a noite e atua na regulação do RC do sono, mediando a adaptação do organismo ao ciclo claro/escuro ambiental.[100] Embora não cause sedação direta, facilita a transição para o sono, sendo classificada como um promotor do sono e não um hipnótico típico.[101] Pode ser útil em idosos com insónia, em distúrbios do RC, *jet lag* e trabalho por turnos, quando corretamente administrada.[102] Apesar da eficácia descrita na redução da latência do sono, duração e qualidade, há variabilidade interindividual de resposta, falta de padronização das formulações e incerteza quanto à dose ideal.[102] Assim, entidades como a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), recomendam abordagens comportamentais, ambientais e nutricionais como primeira linha.[103] A perceção da segurança e a venda livre de melatonina contribuem para o uso indiscriminado, apesar do risco de variabilidade entre o teor rotulado e o conteúdo real dos suplementos.[104,105] Neste contexto, torna-se essencial clarificar quando a suplementação está indicada, quais as formulações mais adequadas e reconhecer as limitações atuais, de modo a orientar o seu uso racional e individualizado na prática clínica. Além da regulação do sono, a melatonina tem sido estudada pelas suas propriedades pleiotrópicas,[106] nomeadamente ação antioxidante (direta e por indução enzimática),[107] anti-inflamatória, imunomoduladora e influencia a fisiologia sazonal em vários tecidos.[99,100,108–110] No seguimento da atividade “Qualidade do sono e uso de medicamentos ou suplementação, em utentes adultos”, realizei a seguinte pesquisa acerca do uso de melatonina exógena.

2. Ritmo Circadiano e Melatonina

Os RCs, do latim *circa diem* ("cerca de um dia"), são ciclos endógenos observados na maioria dos seres vivos, que regulam funções como os ciclos de sono-vigília, secreção hormonal, temperatura corporal, metabolismo, função cognitiva e estado emocional, ao longo de 24 horas.[111–113] O ciclo sono-vigília é um exemplo de RC, que restaura a energia cerebral, processa informação adquirida durante a vigília, facilitando a plasticidade sináptica importante na aprendizagem e memória e ativam o sistema linfático cerebral, função esta recentemente descrita.[114] A sincronização dos RCs com o ambiente externo pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), no hipotálamo (Figura 1), considerado o "relógio biológico mestre".[111,112] O NSQ responde a *zeitgebers* (estímulos ambientais), sendo a luz o principal.[111–114] As células ganglionares fotossensíveis da retina, transmitem estímulos luminosos ao NSQ, pelo trato retino-hipotalâmico.[111–113,115] O NSQ, na ausência desse estímulo, regula os sinais enviados ao gânglio cervical superior que, por sua vez, modula a secreção de melatonina pela glândula pineal (Figura 1).[114–117]

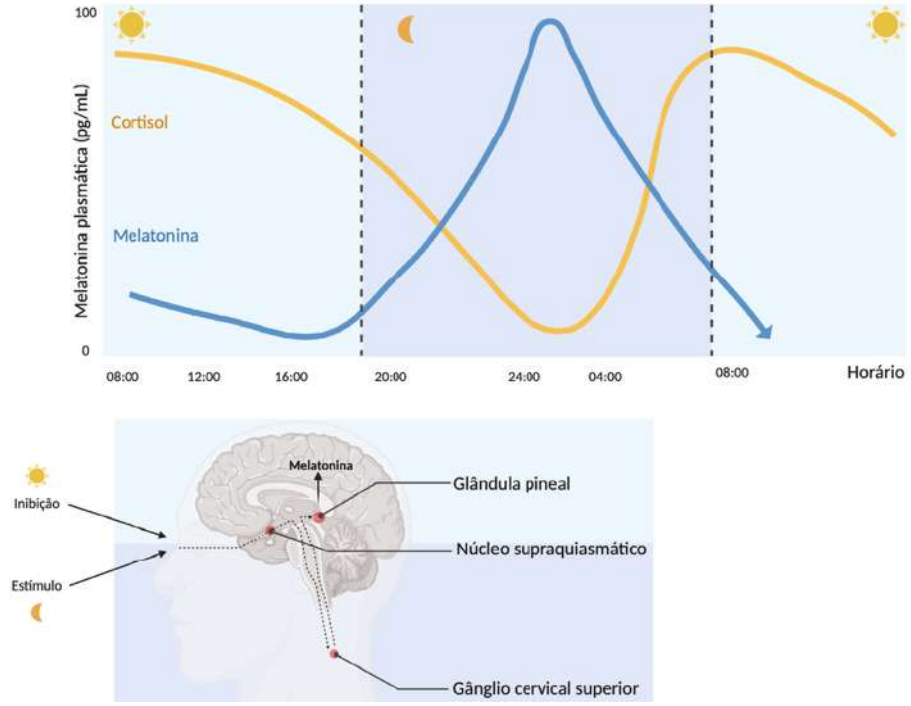


Figura 1 – Produção de melatonina e cortisol ao longo do dia (realizado em *biorender.com*, adaptado de [118] e [227]).

A melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), conhecida como "hormona da escuridão",[116] é uma indolamina anfifílica ubíqua na natureza,[111,118] sintetizada predominantemente pela glândula pineal (pinealócito) durante a noite,[101,116,119] mas também em tecidos extrapineais como a retina, pele, medula óssea, linfócitos[111] e células produtoras de serotonina no trato gastrointestinal, que parecem conter níveis muito superiores aos plasmáticos.[111,118] Contudo, apenas a produção pineal tem expressão circadiana com secreção noturna.[113] Ao contrário de outras hormonas do eixo hipotálamo-hipófise, a sua produção não depende de um mecanismo de *feedback* negativo e, por

isso, a sua concentração plasmática não regula a sua produção.[111] Por esta razão, e por não atuar num órgão-alvo específico, a melatonina não é uma hormona clássica.[111,120]

A melatonina deriva do triptofano, sendo convertida inicialmente em serotonina, pelas enzimas triptofano-5-hidroxilase e descarboxilase, que é acetilada pela arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT) (etapa limitante) em *N*-acetilserotonina, e, posteriormente, metilada pela enzima acetilserotonina-*O*-metiltransferase ou (ASMT ou HIOMT) para formar melatonina (Figura 2).[111,113,116,117]

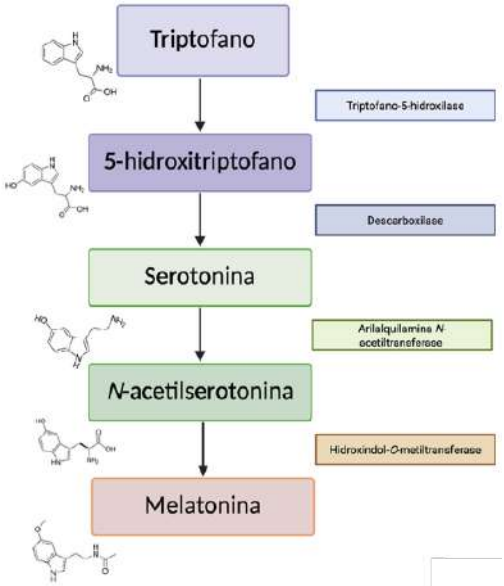


Figura 2 - Síntese de melatonina em humanos (realizado em *biorender.com*, adaptado de [116]).

Pela sua estrutura lipofílica, consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e outras barreiras, como a placentária.[113,116] A produção de melatonina inicia ao anoitecer, atingindo o pico plasmático entre as 2h–4h da madrugada, e é suprimida quando a luz é detetada (6h–7h) (Figura 1) promovendo o estado de vigília.[113–115,117] Este perfil atua como marcador da fase circadiana para os órgãos e tecidos,[114] sendo o início da secreção de melatonina "em luz fraca" ou *dim-light melatonin onset* (DLMO) uma métrica usada em cronobiologia.[114,115,118] A produção começa por volta dos 3 meses, atinge o pico na infância (3–4 anos), estabiliza na puberdade e diminui ao longo da vida adulta,[111,116] podendo ser reduzida a um terço em idosos.[111] Fatores como luz artificial noturna, a latitude e estação do ano, doenças neurodegenerativas, depressão, neoplasias[114,116–118] ou lesões pineais,[115] podem afetar a sua produção, bem como alguns fármacos, incluindo β-bloqueadores, benzodiazepinas e AINEs.[114,116–118] A dessincronização da melatonina e cortisol afeta a termorregulação (efeitos soporíferos)[121] e aumenta a suscetibilidade a doenças crónicas[114,116–118,122] e carcinogenicidade.[119]

3. Distúrbios do sono – quando considerar o uso de melatonina exógena?

Os distúrbios do sono acometem até 20% da população,[123–125] sendo a insónia (aguda ou crónica) a mais comum.[125–127] A Classificação Internacional de Perturbações do Sono (ICSD) da AASM agrupa-os em sete categorias: insónia, distúrbios respiratórios do sono, hipersonolência de causa central, distúrbios do RC sono-vigília, distúrbios de movimento relacionados com o sono, parassónias e outros distúrbios do sono.[123] Entre os distúrbios do RC incluem-se o distúrbio de fase de sono retardada (DSPS), em que ocorre insónia no início do sono e dificuldade em acordar e o distúrbio de fase de sono avançada (ASPS), existindo sono e despertar precoces (Figura 3); *jet lag*; trabalho por turnos; ritmo irregular de sono-vigília e a síndrome de sono-vigília não–24 horas (comum em indivíduos cegos).[127]

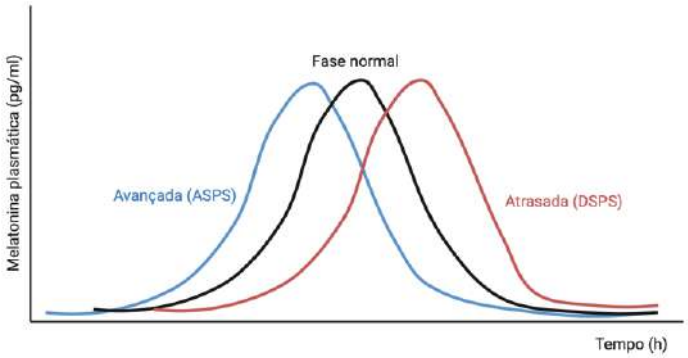


Figura 3 – Representação das mudanças de fase do sistema circadiano na DSPS e ASPS (realizado em *biorender.com*, adaptado de [101]).

Em Portugal, estima-se que cerca de 25% da população adulta sofra de insónia crónica e 33% a 50% experiencie episódios agudos ao longo da vida,[125,128] muitas vezes associada a ansiedade, depressão e ao uso de determinados fármacos ou substâncias.[101] Alguns indivíduos podem apresentar incapacidade ou alteração na secreção de melatonina endógena, sendo a suplementação considerada nesses casos,[129] mediante avaliação clínica, com identificação da etiologia do distúrbio do sono, exclusão de causas secundárias e análise de comorbilidades.[101,129] Ferramentas como o PSQI e ISI auxiliam na avaliação e monitorização da terapêutica.[103,120,130] Os critérios DSM-5 distinguem ainda os subtipos das perturbações do sono e RC (episódico, persistente e recorrente), que devem também ser consideradas,[129] embora a maioria dos estudos não façam distinção entre estes padrões. A melatonina exógena está aprovada, na União Europeia, para insónia em maiores de 55 anos durante 13 semanas,[103] sendo também validada em situações como DSPS, distúrbio sono-vigília não–24 horas, *jet lag* e trabalho por turnos, apesar de não formalmente aprovada.[101,131] Nestes contextos, a melatonina atua como um "cronobiótico", ajustando os RCs com o ciclo claro/escuro ambiental.[101,132] O perfil de secreção de melatonina é altamente individual, determinado pelo cronótipo e padrão de sono (tipos matutinos ou noturnos, sono longo ou curto),[101,120] sendo que a formulação, dose e momento de administração deve considerar estes

perfis.[120] A administração deve respeitar o DLMO, embora, na prática clínica, se recorra frequentemente ao horário habitual de deitar (1h antes).[120] Também os níveis endógenos, idade e sexo, postura ereta e até esforço voluntário para permanecer acordado podem alterar a eficácia.[101] Na insónia primária (≥55 anos), 2 mg de melatonina FLP, uma hora antes de deitar, reduziram a latência do sono e melhoraram o estado de alerta matinal, enquanto em adultos jovens os efeitos foram inconsistentes.[103,133] Uma correta administração de melatonina deve mimetizar o mais possível o perfil fisiológico noturno, evitando prolongar o efeito para além da hora de despertar, sendo passível de monitorizar clinicamente através da melatonina no plasma, saliva ou do metabolito 6-SM na urina, logo de manhã.[120] Estudos recentes têm sugerido uma eficácia adicional em perturbações do sono associadas a dor oncológica, fibromialgia, esquizofrenia e perturbações do humor, esclerose múltipla e doenças neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson), com ação na duração e latência do sono, despertares noturnos, fadiga e, por vezes, da dor e função cognitiva,[103,127,134] embora com amostras e métodos limitados. No caso da síndrome das pernas inquietas, os sintomas tendem a agravar no pico de concentração de melatonina, sugerindo que a sua toma administração pode acentuar o desconforto, pelo que o uso deve ser evitado ou cuidadosamente ponderado.[103,134–136] Apesar da suspeita da melatonina agravar a asma, depressão e perturbação bipolar, os estudos recentes não indicaram qualquer alteração nesses indivíduos.[135] Adicionalmente, demonstrou vantagem em relação ao clonazepam, tendo melhorado a perturbação comportamental do sono REM, sem agravar a apneia obstrutiva do sono associada.[134] Assim, o uso de melatonina exógena deve ser considerado após avaliação e diagnóstico clínico da perturbação do sono e após resultados insuficientes de outras abordagens não farmacológicas.

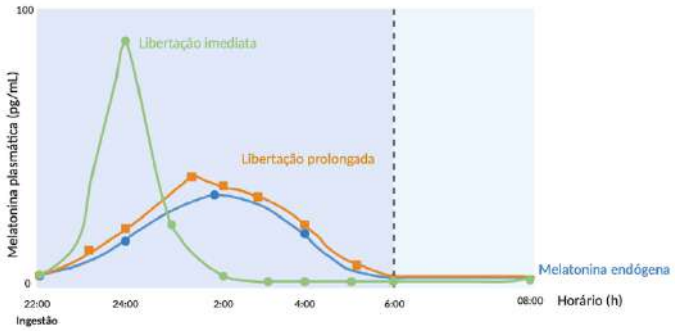
4. Melatonina exógena – tipos de formulações, doses, eficácia e segurança

Farmacocineticamente, a melatonina apresenta um perfil linear,[134] com rápida absorção oral e pico plasmático cerca de 40 minutos após a administração, em jejum.[119,133,134] A coadministração com alimentos pode atrasar este pico em até 3 horas.[104,134] A sua biodisponibilidade oral varia entre 3% a 33%, devido ao extenso efeito de primeira passagem,[129,134] sendo metabolizada predominantemente pelas isoenzimas CYP1A2, CYP1A1 e CYP2C19, formando 6-hidroxilmelatonina, que, após ser conjugada com sulfato e ácido glucurónico, é excretada na urina.[104,134] Idosos apresentaram parecer ter maior variabilidade interindividual, aumentando o risco de efeitos adversos.[104,129] Na insuficiência hepática a metabolização pode estar comprometida, sendo desaconselhada a utilização desta substância.[104] A melatonina oral segue uma cinética de ordem 1 ou dependente da concentração, o que implica que a absorção não é saturável, ou seja, doses mais elevadas devem resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas.[129] Farmacodinamicamente, os efeitos da melatonina são mediados pelos recetores da melatonina

MT1 (associado ao efeito hipnótico e MT2 (regulação do ritmo circadiano e modulação da dor), acoplados à proteína G, expressos no NSQ e em vários tecidos-alvo.[134,136–140]

A melatonina exógena está disponível em comprimidos, cápsulas, gotas sublinguais, formas mastigáveis (como gomas) e sprays, com formulações de libertação imediata (FLI), prolongada ou modificada (FLP) ou combinadas.[105] As FLI, com semivida de cerca de 45–65 minutos, são indicadas para indução do sono e devem ser administradas cerca de 40 minutos antes de deitar.[103,126,134] Já as FLP, têm uma semivida de 3,5–4 horas e libertam melatonina de forma contínua durante 8 a 10 horas, simulando o padrão endógeno,[103,126,134] sendo preferíveis para manutenção do sono, insónia terminal, disfunções circadianas em idosos, perturbações do espectro do autismo (PEA), entre outras (Figura 4).[103,126,134,141] Devem ser tomadas cerca de 1–2 horas antes de dormir.[103] A escolha entre formulações deve ser considerar o distúrbio do sono e objetivo clínico sono (Figura 4).[134,140,142] As FLP não devem ser fracionadas, esmagadas ou mastigadas, nem combinadas com álcool, por poder alterar o perfil farmacocinético, transformando-as numa FLI.[103]

A)



B)

Característica	Libertação Imediata (FLI)	Libertação Prolongada (FLP)
Tempo até pico plasmático	~ 40 min	~90–210 min
Semivida	45–65 min	3,5–4 horas
Duração de ação	Curta (1–2 horas)	Prolongada (8–10 horas)
Objetivo terapêutico	Indução do sono (redução da latência)	Manutenção do sono (redução de despertares)
Indicações preferenciais	*Jet lag*, perturbações de fase, insónia inicial (dificuldade em adormecer)	Insónia terminal (despertar precoce), disfunções circadianas em idosos e distúrbios sono-vigília não–24 horas em indivíduos cegos, PEA, pinealectomia e doenças neurodegenerativas
Horário recomendado	~ 40 min antes de dormir	1–2 h antes da hora de deitar

Figura 4 – A) Níveis plasmáticos médios ao longo do tempo para FLI, FLP de 2 mg e melatonina endógena (fisiológica). **B)** Comparação entre FLI e FLP (realizado em *biorender.com*).

A terapêutica com melatonina deve estar alinhada com as curvas fase-resposta (PRC): para avanço de fase, deve ser administrada a melatonina ao fim da tarde/início da noite e aplicada luz ao fim da noite/início da manhã; para atraso de fase, aplicar a luz à noite e a melatonina de madrugada.[140] Formas alternativas como sublinguais, bucais ou transdérmicas podem evitar o metabolismo de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade.[142,143] As suspensões líquidas e gomas podem ser úteis quando existe dificuldade de deglutição, como em idosos ou crianças, tornando-se numa FLI.[103] No entanto, suplementos em forma de gomas podem conter concentrações superiores ao declarado, excedendo a quantidade recomendada de melatonina.[144]

A dose ideal não é consensual, variando conforme a indicação clínica, idade e a regulamentação local.[140] As doses fisiológicas situam-se entre 0,1 e 0,3 mg/dia, enquanto doses terapêuticas variam entre 1 e 5 mg/dia.[140] A recomendação geral é de iniciar com a dose mínima (0,5 a 1 mg), ajustando segundo a resposta clínica. No entanto, doses até 5 mg parecem ser seguras.[145] FLP com quantidade ≥ 2mg são considerados medicamentos pela EMA e, em Portugal, pelo Infarmed, que regula esta distinção e alerta para a variabilidade do conteúdo de melatonina em suplementos alimentares, recomendando a sua aquisição em farmácias e sob prescrição médica.[104,105,140] No Anexo XIX, são apresentados os medicamentos de melatonina aprovados e comercializados em Portugal, bem como alguns dos suplementos alimentares mais conhecidos.

A evidência clínica suporta o uso de FLP em indivíduos com mais de 55 anos, melhorando a latência do sono, a qualidade do sono e estado de alerta matinal, sem efeitos adversos relevantes. Também na doença de Alzheimer com insónia associada, observou-se um efeito positivo na cognição e manutenção do sono, com FLP.[126] Na insónia primária mostrou reduzir ligeiramente a latência do sono e aumentar o tempo total de sono, com doses entre 0,3 e 1 mg, e antecipou o sono em indivíduos com DSPS, com 0,5 mg.[104] A melatonina é geralmente descrita como segura e bem tolerada a curto prazo, com efeitos adversos leves e transitórios (como cefaleia, náuseas, sonhos vívidos e sonolência diurna).[103,140] Não foi associada a défice cognitivo, tolerância, dependência, insónia *rebound* ou risco aumentado de quedas em idosos,[103,143] não existindo evidência de síndrome de abstinência com interrupção abrupta.[103,140] Foram descritas interações com alguns medicamentos metabolizados pelas CYP1A, como a fluvoxamina e citalopram, a cimetidina, quinolonas (como a ciprofloxacina) e contracetivos orais, que podem aumentar as concentrações plasmáticas ao inibir a metabolização de melatonina, enquanto a rifampicina e carbamazepina podem diminuí-las.[103,104,134,146] A cafeína, em adultos mais jovens, mostrou aumentar as concentrações máximas de melatonina em 42%, possivelmente por inibir a CYP1A2.[104,134] Pelo contrário, o tabaco reduz as concentrações máximas devido à ação indutora dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos na CYP1A2.[134] Pode interagir com a varfarina, aumentando o tempo de protrombina e a razão normalizada internacional (INR)[104] e com a nifedipina (efeito hipertensor), exigindo monitorização rigorosa.[104,134] Foi ainda notificado um caso de sedação grave com oxicodona, citalopram e nortriptilina, indicando a existência de algum risco de efeitos adversos no uso concomitante de melatonina e antidepressivos.[104] No entanto, a melatonina exógena parece ser segura em idosos, comparativamente a outros medicamentos, embora a maioria dos estudos ocorrerem em populações mais jovens, e, por isso, o risco em idosos não pode ser quantificado com tanta precisão.[123,147–149] Em grávidas, crianças, idosos polimedicados, epiléticos e em terapêutica anticoagulante, é recomendado o uso com cautela.[104,150] O desenvolvimento de novos agonistas melatonérgicos (ramelteon, agomelatina e tasimelteon) visa ultrapassar as limitações da

melatonina, com farmacocinética mais previsível e duração de ação prolongada,[126] embora a disponibilidade na Europa seja ainda restrita e os dados clínicos limitados.

5. Desafios e controvérsias

Embora se tenha tornado quase "sinónimo de sono",[139] especialmente em crianças e adolescentes,[106] a evidência aponta para a sua utilização apenas mediante diagnóstico clínico.[134,139,151] A maioria das alterações do sono não se devem apenas à redução da melatonina. Estratégias de higiene do sono, ambiente saudável (temperatura e escuridão adequadas, baixo ruído e conforto do quarto), atividade física e práticas de relaxamento durante o dia, boa nutrição (rica em triptofano, magnésio, vitamina D e cálcio) e a não ingestão de estimulantes ou uso de dispositivos eletrónicos perto da hora de dormir são considerados a primeira linha e contribuem para a bioquímica inerente a um sono saudável.[139] O uso indiscriminado pode mascarar distúrbios de sono subjacentes, comprometendo o diagnóstico e tratamento adequados.[103,134,151] Além disso, os efeitos a longo prazo são ainda inconclusivos.

5.1. Uso de melatonina exógena em crianças e adolescentes

Os problemas de sono são prevalentes em crianças e adolescentes,[134,151] manifestando-se muitas vezes por resistência ao sono, ansiedade, despertares noturnos, parassónias e sonolência diurna.[103,134,151] Além disso, a irregularidade dos horários de sono, pelas rotinas escolares e atividades extracurriculares, dificulta o diagnóstico.[103] É importante ter em consideração que a melatonina não deve ser a primeira resposta para crianças e adolescentes que, frequentemente, não dormem o suficiente.[151] O tratamento da insónia inicial (dificuldade em adormecer), em crianças saudáveis, deve privilegiar práticas de higiene do sono, rotinas conscientes, nutrição adequada, seguidas de abordagens comportamentais,[103,134,151] que podem aumentar significativamente a duração do sono.[103] Quando estas medidas são insuficientes e o funcionamento diurno está comprometido, a melatonina em baixas doses (iniciando com 0,5 mg) pode ser considerada em crianças com mais de 2 anos;[103,134,151] 0,5 a 1 mg em bebés dos 1 aos 3 anos de idade; 1–2 mg em crianças em idade pré-escolar; até 3 mg em crianças em idade escolar e até 5 mg em adolescentes.[151] Contudo, deve ser monitorizado e não deve exceder 14 dias, sem recomendação médica.[134,151,152] Alguns estudos sugerem que a suplementação de melatonina aumenta o tempo total de sono (cerca de 30 minutos) e reduz a latência do início do sono (18 minutos), em crianças e adolescentes com insónia crónica idiopática, em que outras práticas foram insuficientes.[103] Além disso, as crianças podem ter uma atividade reduzida do CYP1A2, o que pode expô-las a concentrações de melatonina mais elevadas do que o previsto.[103] A evidência clínica,

para crianças e adolescentes com um desenvolvimento neurotípico, é limitada. Além disso, em crianças menores de dois anos, o seu uso deve ser evitado.[153]

O uso de melatonina em crianças tem levantado questões sobre possíveis efeitos adversos no desenvolvimento imunológico, ósseo, metabólico e hormonal, nomeadamente atraso na puberdade.[153] Esta hipótese decorre da observação de níveis mais elevados de melatonina, à noite, em crianças de 1 a 3 anos de idade, sendo que esses níveis vão progressivamente descendo até à adolescência, o que significa que o processo de maturação sexual é acompanhado pela queda da melatonina.[154] No entanto, as evidências são inconclusivas.[139,154] Faltam ainda evidências sólidas sobre a segurança da melatonina durante a gravidez e lactação.[152,155,156]

5.2. Melatonina em distúrbios do neurodesenvolvimento

Em crianças ou adolescentes com perturbações do neurodesenvolvimento, como PEA e a perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH), deficiência visual e epilepsia os distúrbios do sono são frequentes.[103] Nestes casos, a melatonina (FLP) demonstrou eficácia na redução da latência do sono e aumento da sua duração,[103] sendo recomendado iniciar com 2–3 mg antes de deitar, podendo aumentar para 4 a 6 mg após uma a duas semanas, até um máximo de 10 mg, com precaução.[103] Em crianças com PEA (com ou sem PDAH), 2 mg de uma FLP demonstraram eficácia durante 13 semanas, enquanto num outro estudo estes benefícios foram mantidos durante um ano, com doses até 10 mg.[103] A melatonina exógena mostrou maior eficácia se associada a intervenções comportamentais e parentais.[157] A implicação da glândula pineal na patogénese do PEA tem sido descrita em alguns estudos e inclui tanto alterações nos ritmos cronobiológicos, associados à prematuridade ou perturbações do sono nos primeiros anos de vida, como alterações no metabolismo, secreção e sinalização da melatonina e *N,N*-dimetiltriptamina (DMT), que pode afetar a sinaptogénese e a neuroplasticidade, bem como por processos inflamatórios e polimorfismos genéticos.[158] Estudos farmacocinéticos relataram que a suplementação com 1 mg eleva os níveis plasmáticos para além dos endógenos, sugerindo mecanismos de ação adicionais.[158] Também demonstrou melhorar o comportamento diurno em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento, embora o seu impacto sobre o desenvolvimento hormonal (início da puberdade), despertares noturnos e função cognitiva seja inconclusivo.[158–160]

6. Além do sono: novas fronteiras terapêuticas

Os recetores de melatonina distribuem-se amplamente pelo organismo, sugerindo uma pletora de efeitos além da regulação do sono.[103,139,161] Embora ainda limitadas, as evidências indicam que a melatonina endógena influencia processos fisiológicos. A secreção noturna de melatonina parece contribuir para a redução da PA, por mecanismos como vasodilatação endotelial e modulação simpaticovagal, podendo ainda atuar no controlo da frequência cardíaca e

cardioproteção.[103] Tem ainda envolvimento na neurogénese, neurotransmissão e neuroproteção e na resposta imunitária, modulando componentes da imunidade inata e adaptativa, incluindo ações anti-inflamatórias.[103,161] No metabolismo energético, estudos em animais sugerem que a melatonina atua na homeostase da glicose e metabolismo lipídico, com expressão dos recetores MT no tecido adiposo.[103] Foi também reportada uma ligeira redução dos níveis de insulina em jejum e da resistência à insulina (HOMA-IR).[162] Em relação à função reprodutora, a melatonina mostrou inibir a expressão da hormona libertadora de gonadotrofina, afetando o desenvolvimento da puberdade e fertilidade.[103] Destaca-se pelo seu potencial antioxidante, com capacidade de eliminar radicais livres, nomeadamente espécies reativas de oxigénio (ROS) e nitrogénio (RNS) e atravessar membranas celulares, protegendo o DNA e mitocôndrias do stress oxidativo.[103,138,139,162] Parece ainda participar na homeostase mitocondrial, regulação genómica e modulação de citocinas inflamatórias.[139] A administração exógena tem sido associada à redução da oxidação da cardiolipina (envolvida em doenças CV), à inibição da cicloxigenase-2 (COX-2), indução de apoptose em células anormais, proteção contra a toxicidade da beta-amiloide e modulação da sinalização da via mTOR.[162] Estes efeitos sugerem um papel na prevenção da inflamação crónica que contribui para o envelhecimento celular e doenças relacionadas (*inflammaging*).[138,139,162] A melatonina parece inibir enzimas pró-oxidativas, como a xantina oxidase e potenciar enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, glutationa peroxidase e catalase, contribuindo para a defesa imunológica e desintoxicação metabólica.[162] Adicionalmente, estudos recentes comparam a melatonina à vitamina D, dada a semelhança nas funções hormonais, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e na regulação mitocondrial/redox.[139] Ambas são sintetizadas em resposta à luz, a vitamina D pela exposição solar e a melatonina pela escuridão, estando presentes na pele e possivelmente atuando sinergicamente contra danos induzidos pela radiação ultravioleta.[139] É sugerido ainda que melatonina pode ligar-se ao recetor da vitamina D, potenciando a sua sinalização,[139] embora esta interação permaneça por esclarecer.

7. Conclusão e perspetivas futuras

A melatonina é uma substância promissora no tratamento de distúrbios do sono, sobretudo em casos associados à desregulação do ritmo circadiano e em populações específicas, como idosos, indivíduos com PEA e doenças neurodegenerativas. Apresenta boa tolerabilidade, contudo, a variabilidade de resposta, a falta de padronização das formulações e ausência de dados a longo prazo, limitam a generalização dos seus benefícios. Estudos futuros devem clarificar a dose ideal, comparar o impacto das formulações e hora de administração e avaliar a segurança prolongada. Importa ainda evitar o uso indiscriminado, reforçando a necessidade de uma boa higiene do sono, respeitando os ritmos biológicos e diagnóstico adequado. Neste contexto, o farmacêutico assume

um papel na educação e acompanhamento de utentes que recorrem ao uso de melatonina, promovendo uma utilização segura, eficaz e baseada na evidência científica.

Tema 2 – Reposicionar a colchicina: uso em doenças autoimunes e autoinflamatórias

1. Introdução

A colchicina é um alcaloide de origem natural, extraído da planta *Colchicum autumnale* L. (açafrão do prado), cujo uso medicinal remonta a cerca de 3500 anos, tendo sido inicialmente utilizada no Egipto antigo.[163–165] A sua estrutura foi descrita há mais de um século e, desde então, tem sido estudada e aplicada em diversos contextos clínicos.[165] Tradicionalmente reconhecida pelo seu papel no tratamento e prevenção das crises agudas de gota e Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF), a colchicina também se revelou eficaz na prevenção de outras condições autoinflamatórias e autoimunes, como doença de Behçet, pericardite recorrente, amiloidose, entre outras.[163]

Nas últimas décadas, o interesse científico em torno da colchicina continua a expandir-se significativamente, impulsionado novos estudos sobre a inflamação em doenças cardiovasculares, nomeadamente aterosclerose e doença arterial coronária.[163–167] Esta substância atua por se concentrar nos leucócitos e inibir a polimerização da tubulina, bloqueando a migração e ativação de neutrófilos, especialmente, e modulando vias inflamatórias, como o inflamassoma NLRP3 (o mais bem caracterizado), um complexo multiproteico composto pelo recetor NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*), a proteína adaptadora ASC e a pró-caspase-1, relevante tanto na inflamação induzida por cristais de ácido úrico, como por cristais de colesterol presentes na aterosclerose [166,168]. Este perfil anti-inflamatório da colchicina, associado à sua baixa toxicidade em doses controladas, tem motivado estudos sobre potenciais utilizações em contextos tão diversos como a prevenção secundária de eventos cardiovasculares adversos, a redução da fibrose tecidular, o controlo de marcadores inflamatórios em síndromes metabólicos e a melhoria da função endotelial.[164,165,167,169] Alguns ensaios clínicos recentes demonstraram benefícios na redução de recidivas de pericardite e na diminuição de marcadores inflamatórios como a proteína-C reativa ultrassensível (PCR-us) e a interleucina-6 (IL-6), sem impacto adverso significativo na função cardíaca ou nos perfis lipídicos.[167,170–172]

Apesar destes avanços, a colchicina apresenta uma janela terapêutica estreita e potenciais interações farmacológicas relevantes, sobretudo com fármacos metabolizados pelas enzimas CYP3A4 e glicoproteína P, como claritromicina, verapamil e certas estatinas, que podem aumentar o risco de efeitos adversos graves, incluindo toxicidade neuromuscular e rabdomiólise.[163,164] A maioria dos efeitos adversos notificados são gastrointestinais, como diarreia, embora sejam geralmente ligeiros e transitórios.[164] Além disso, a sobredosagem, mesmo moderada, pode ser

fatal, dada a sua capacidade de inibir a mitose celular, exigindo medidas rigorosas de prescrição e monitorização.[163]

O interesse clínico e científico pela colchicina mantém-se particularmente pertinente num contexto em que o fármaco, apesar da sua longa história, continua a apresentar novas possibilidades terapêuticas. Durante o estágio curricular em farmácia comunitária, registou-se uma rutura no fornecimento de colchicina, afetando doentes com gota e com doenças autoimunes dependentes desta terapêutica. A limitação de acesso e a necessidade de justificação médica para fornecimento restrito e especial, despertaram o interessa em aprofundar a compreensão sobre o potencial da colchicina, com especial enfoque nos mecanismos de ação subjacentes e nas suas aplicações *off-label*, visando contribuir para uma melhor valorização clínica deste "fármaco milenar" no *armamentarium* terapêutico contemporâneo.[166,169]

2. Colchicina e o seu mecanismo de ação

A colchicina (ou colquicina) é um alcaloide extraído das sementes e flores da planta *Colchicum autumnale* L. (açafrão do prado) e apresenta um longo historial de utilização, sobretudo no tratamento e prevenção de crises de gota.[173,174] Nas últimas décadas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, o seu uso expandiu-se para diversas patologias, incluindo a doença de Behçet e febre mediterrânea familiar (FMF) e, mais recentemente, pericardite recorrente, síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite), osteoartrite, síndrome de *Wells*, doença de *Still* e outras doenças autoinflamatórias sistémicas, do foro cardiovascular ou dermatológico.[173,175–177]

Em doses de 1 mg/kg de peso corporal, a colchicina é fatal, embora em doses terapêuticas (0,6-1mg) apresente efeitos pleiotrópicos relevantes.[174] Após administração oral em doses adequadas, a colchicina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal (GI), atingindo a concentração plasmática máxima cerca de 1-2h após a ingestão. Em doses mais elevadas, o pico é atingido mais tardiamente (1,8h com 1,8 mg e 4,5h com 4,8 mg), sugerindo a existência de um transportador de influxo saturável, na parede intestinal.[178,179] A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 50% e cerca de 40% da colchicina circulante encontra-se ligada à albumina.[178,179] Apresenta um volume de distribuição médio de cerca de 5-8 L/kg, distribuindo-se por diversos tecidos, nomeadamente bílis, fígado e rins, com quantidades menores no coração, pulmões, tecido intestinal e estômago.[178,180] Além disso, a colchicina consegue atravessar a placenta e distribui-se no leite materno.[179,180] A colchicina é substrato da glicoproteína P (P-gp), uma bomba de efluxo ATP-dependente, presente na parede intestinal, rins, fígado e barreira hematoencefálica (BHE), cuja principal função é facilitar a eliminação de xenobióticos e proteger o organismo contra a toxicidade.[178] O seu metabolismo é predominantemente hepático, através de desmetilação pela via

CYP3A4, sendo que menos de 5% da *clearance* ocorre pela via enterohepática e cerca de 40-65% da dose administrada é excretada por via renal na forma inalterada, após ingestão de 1mg.[178–180] A semivida plasmática da colchicina é de aproximadamente 4,4h em adultos saudáveis, após ingestão de uma dose única de 1 mg, mas aumenta para 26–31h quando administrada em doses de 0,6 mg, duas vezes por dia.[178–180] Em idosos, indivíduos com disfunção renal ou hepática ou que em situações de toxicidade, a semivida é ainda mais prolongada. No caso de insuficiência renal moderada a grave, a *clearance* é reduzida para metade, sendo necessária a redução da dose para metade, para evitar toxicidade.[178,179] Embora o seu mecanismo de ação (Figura 5) não esteja totalmente esclarecido, sabe-se que a colchicina atua principalmente pela ligação aos heterodímeros de tubulina, interrompendo a polimerização dos microtúbulos, em doses baixas[174,179] ou pela estimulação da sua despolimerização, em doses elevadas.[173,174] A polimerização dos microtúbulos é essencial para vários processos celulares, como a manutenção da forma celular, transporte intracelular, sinalização celular, secreção de citocinas e quimiocinas, fagocitose, desgranulação de leucócitos, expressão de moléculas de adesão, migração e divisão celular.[173,174,179,181] A disrupção da tubulina α e β, reduz a divisão das células inflamatórias, tornando a colchicina num agente antimitótico.[174,175] O seu efeito anti-inflamatório e imunomodulador difere dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) por não interferir com a via do ácido araquidónico,[181,182] mas sim por inibir a quimiotaxia e adesão de leucócitos, especialmente neutrófilos, aos locais de inflamação, por impedir a formação de armadilhas extracelulares (NETs) e por bloquear a libertação de fatores quimiotáticos derivados de cristais de glicopeptídeos dos lisossomas dos neutrófilos, após a fagocitose de cristais de urato monossódico (MSU).[173–175,183,184] Adicionalmente, a colchicina parece reduzir o stress oxidativo, limitando o influxo de cálcio para os neutrófilos.[183] A ação da colchicina nas células endoteliais é dose-dependente.[174,185] Em baixas doses, inibe a dinâmica dos microtúbulos e diminui a expressão da molécula de adesão E-selectina nas células endoteliais vasculares, em resposta à interleucina 1 (IL-1) e ao fator de necrose tumoral-α (TNF-α), prevenindo a adesão dos neutrófilos e a produção de superóxido.[174,185] Em doses elevadas, inibe a divisão celular e elimina a L-selectina dos neutrófilos, impedindo a sua interação com o endotélio vascular.[174,185] Outro mecanismo que tem sido amplamente descrito é a inibição da ativação da imunidade inata, atuando no inflamassoma NLRP3, um complexo multiproteico presente no citoplasma dos neutrófilos e monócitos, que responde a estímulos como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), padrões moleculares associados a patogénicos (PAPMs), metabolitos celulares e MSU, entre outros.[178,183,186] O inflamassoma ativa a caspase-1, que cliva a pro-IL-1β e pro-IL-18 (indutores da inflamação), originando as formas ativas de IL-1β e IL-18.[186] A colchicina, ao impedir polimerização dos microtúbulos, bloqueia este processo e reduz a libertação destas citocinas pró-inflamatórias.[174,184,186] A IL-1β é considerada a principal responsável pelos

episódios agudos de gota, embora nem todos os indivíduos com hiperuricemia e deposição de cristais de MSU, desenvolvem crises agudas, sugerindo a existência de estímulos adicionais, como cargas de ácidos gordos livres – o que explicaria uma crise após uma refeição abundante – ou exposição a produtos de microrganismos, como lipopolissacarídeos (LPS).[176] A IL-18, por sua vez, não parece ter um papel relevante na patogénese da gota, embora já seja considerada na patogénese da doença de *Still.*[176]

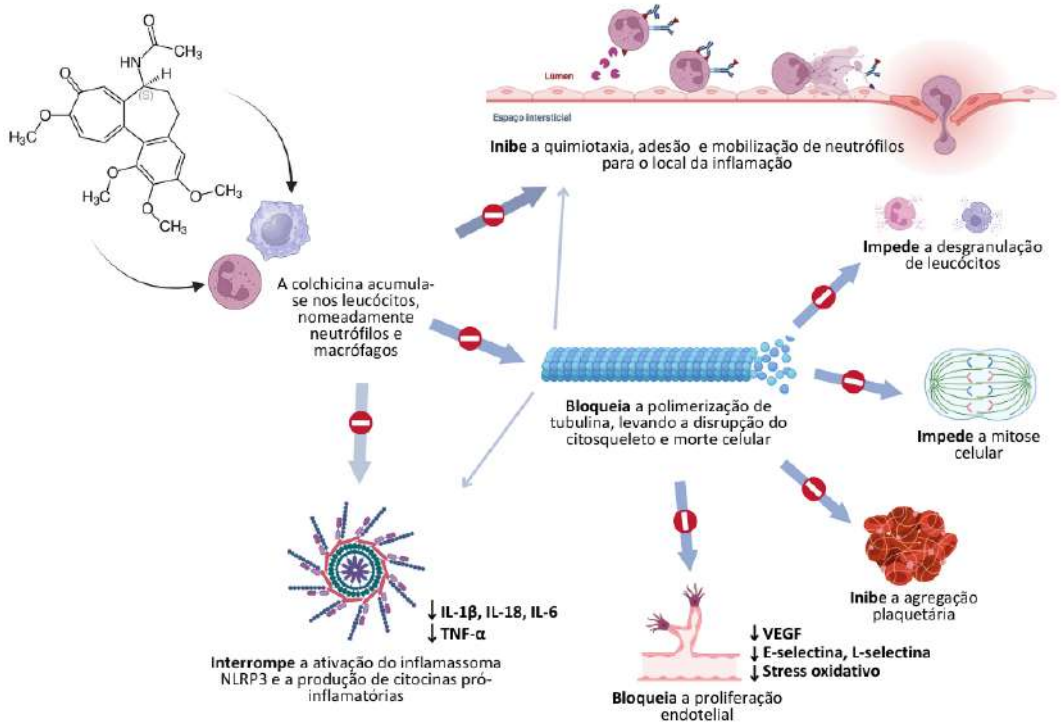


Figura 5 – Mecanismo de ação da colchicina (realizado em *biorender.com*, adaptado de [175,178,228])

Importa salientar que a colchicina não infuencia a produção ou a excreção de ácido úrico, nem possui ação analgésica para dores de outra etiologia.[181] Coincidentemente, estudos recentes sugerem ainda uma relação entre a ativação do inflamassoma e o ritmo circadiano, o que explica a maior incidência de crises de gota durante a noite ou madrugada, possivelmente mediada por moléculas como a melatonina, melanocortinas e glucocorticóides.[176] Além disso, a mitose também apresenta um ritmo circadiano, pelo que a hora de administração de colchicina pode influenciar o seu efeito na divisão celular, sugerindo que abordagens cronoterapêuticas possam otimizar a eficácia e minimizar a toxicidade.[176] Adicionalmente, a colchicina parece estimular a maturação das células dendríticas, que se irão diferenciar em células apresentadoras de antigénio, inibe o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), reduzindo a proliferação endotelial e suprime a fosforilação de proteínas tirosina nos neutrófilos.[178,184,186,187] Esta última inibe tanto a mobilização intracelular, como a libertação extracelular de enzimas granulares, incluindo as metaloproteinases da matriz, a elastase dos neutrófilos e as α-defensinas.[184,187]

3. Colchicina em patologias autoimunes e autoinflamatórias

Nos últimos anos, o interesse pelo potencial benéfico da colchicina ultrapassou o seu uso tradicional nas crises de gota e na FMF, estendendo-se à prevenção e tratamento de doenças autoimunes e autoinflamatórias.[188–190] A sua utilização tem sido investigada tanto em monoterapia como em associação com outros agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores.[188] De acordo com o RCM, a colchicina é indicada para o acesso agudo de gota, de depósitos microcristalinos (como condrocalcinose e reumatismo com hidroxiapatite) e, mais raramente, para FMF e doença de Behçet (DB).[191,192] Outras aplicações, nomeadamente a pericardite aguda e recorrente, a síndrome PFAPA, síndrome de *Wells*, doença de *Still* e outras doenças autoinflamatórias sistémicas, são considerados usos *off-label.*[188–190,192]

A FMF é uma síndrome autoinflamatória, hereditária autonónima recessiva, prevalente sobretudo em populações da bacia mediterrânica e é caracterizada por episódios recorrentes e autolimitados de febre e inflamação serosa, provocando dor abdominal, torácica e articular.[189] A amiloidose renal é uma complicação grave da FMF. A colchicina é amplamente usada no controlo da inflamação e prevenção das crises, podendo conduzir à remissão completa em cerca de 5% dos casos. Quando iniciada na infância, pode prevenir a insuficiência renal e, em adultos, pode reverter a amiloidose e disfunção renal, mesmo na ausência de alívio total das crises.[189,193] A posologia recomendada de colchicina na FMF é de 1–2 mg/dia.[189]

A doença de Behçet é uma vasculite sistémica de natureza autoimune e autoinflamatória, com manifestações mucocutâneas, articulares, oculares, gastrointestinais, vasculares ou neurológicas.[194] Embora o uso da colchicina na doença de Behçet seja relativamente pouco frequente, foi reportado que reduz o índice geral de atividade da doença e os níveis de IL-6, IL-8 ou TNF- α, em doentes com o fenótipo mucocutâneo da doença de Behçet.[189,195] Manifestações como aftose oral e genital, a pseudoalveolite e o eritema nodoso apresentaram melhorias significativas com a colchicina, não observadas no grupo placebo.[195] Ensaios clínicos[189,196–198] recomendam a sua utilização sobretudo na doença de Behçet mucocutânea e articular, reduzindo tanto a ocorrência como a duração dos sintomas, através da inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e consequente diminuição de citocinas plasmáticas.[189,194,199,200] A dose recomendada situa-se entre 1 e 2 mg/dia.[189] Além disso, a doença de Behçet é uma condição pró-trombótica, com plaquetas hiperreativas, e a colchicina parece reduzir o risco de tromboses, por supressão da função plaquetária.[189]

A PFAPA é uma síndrome autoinflamatória, que se manifesta principalmente na infância e tende a regredir na adolescência, caracteriza-se por períodos de febre, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical.[189] Embora a fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, alguns estudos admitem uma resposta imunitária inata anormal, associada à ativação desregulada de células T. O

uso da colchicina baseia-se nas semelhanças clínicas com a FMF, demonstrando redução da frequência das crises.[189,190]

Em doenças como a osteoartrite, estudos clínicos demonstraram taxas de melhoria da dor após 3 meses de tratamento com colchicina.[195] Quando administrada durante 6 meses, em associação com paracetamol, verificou-se aumento da capacidade antioxidante total, redução dos níveis de malondialdeído e da proteína C reativa ultrassensível plasmática (PCR-us), bem como tendência para diminuição dos níveis séricos de IL-6, TNF-α, CD14 e IL-18, associados à gravidade e progressão da doença.[195] Estes efeitos traduziram-se em menor dor e melhor capacidade funcional.[195] A doença de *Still* do adulto (DSA) é a manifestação em idade adulta da artrite idiopática juvenil, considerada uma doença autoinflamatória rara, associada ao inflamassoma, com possível componente autoimune.[201,202] Pode apresentar forma sistémica ou articular, sendo que a variante sistémica envolve serosite em mais de 20% dos casos e risco aumentado de síndrome de ativação de macrofágica (SAM), uma condição hiperinflamatória.[201] A colchicina, isolada ou associada a AINES, imunossupressores ou glucocorticóides, demonstrou reduzir manifestações sistémicas e articulares, incluindo a serosite, com 1mg/dia.[201,202]

O potencial terapêutico da colchicina estende-se também às doenças cardiovasculares, pela sua ação nos microtúbulos e modulação inflamatória, interferindo na formação e instabilidade da placa aterosclerótica.[203] Na doença arterial coronária, a colchicina tem demonstrado reduzir a migração, adesão e ativação de neutrófilos, bem como a libertação de enzimas granulares dos neutrófilos (como elastase dos neutrófilos e α-defensina), responsáveis pela trombose, e a formação de agregados neutrófilo-plaqueta.[204] Também parece diminuir a produção de IL-1β e IL-18, citocinas que contribuem para a aterogénese e reduzir a concentração de enzimas neutrófilas (como a proteinase 3), envolvida na ativação extracelular destas citocinas.[204,205] Outros efeitos incluem a redução da PCR-us, inibição da agregação de neutrófilos e plaquetas e diminuição do volume da placa aterosclerótica.[193,205] Num estudo prospetivo, na síndrome coronária aguda, observou-se uma atenuação da via do inflamassoma, com redução da IL-18 e do antagonista do recetor da IL-1 e IL-6. Estes efeitos podem ocorrer a montante da inibição do inflamassoma, pela redução do modulador essencial do NF-kB, o IKK-γ.[206] Foram também reportadas reduções da glicoproteína VI, o CD40-ligante, a pró-IL-16 e a quimiocina C-C ligando 17 (CCL17),[206] além de proteínas granulares neutrofílicas, como a mieloblastina, molécula de adesão celular relacionada com o antigénio carcinoembrionário 8 (CEACAM8) e mieloperoxidase.[206] Os neutrófilos, sendo a principal fonte circulante do recetor de superfície do ativador do plasminogénio da uroquinase, acumulam colchicina no seu interior, o que interfere com a adesão, mobilização, quimiotaxia e produção de superóxido.[206] Paralelamente, foi registado um aumento da proteína de ligação a ácidos gordos 2 (FABP2), um biomarcador de disfunção da barreira intestinal, e de mioglobina.[206]

Na pericardite idiopática recorrente, a colchicina tem demonstrado reduzir significativamente o risco de recidiva e o tempo para recorrência após pericardite aguda.[195,207] Em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) ou AINEs, constitui o adjuvante de primeira linha no tratamento da pericardite aguda e na prevenção de recorrências, proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).[189,195,204] A patogénese é controversa e pode envolver vias infeciosas, autoimunes e autoinflamatórias,[189] com papel do inflamassoma na forma autoinflamatória e do interferão tipo I (INF-1) nas formas autoimunes, estando frequentemente associadas a lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, vasculite e doença mista do tecido conjuntivo.[189] A colchicina mostrou diminuir significativamente a taxa de recorrência mais rapidamente do que os AINES ou prednisolona.[189] além de reduzir eventos cardiovasculares, pela modulação das vias inflamatórias da IL-1β, IL-6 e PCR, estabilizando a placa aterosclerótica.[189,208] No entanto, está associada a uma maior taxa de abandono da terapêutica por efeitos adversos.[207] Na fibrilação auricular, a ativação do inflamassoma NLRP3 parece ser determinante na secreção das citocinas pró-inflamatórias que induzem a descarga ectópica auricular, remodelação dos miócitos e a fibrose, promovendo formas persistentes de arritmia.[204] A colchicina, ao inibir o inflamassoma, pode reduzir a inflamação e modular este processo.[193,204] Em contexto metabólico, a colchicina mostrou prevenir a libertação de glicoproteínas inflamatórias e fagócitos, relacionados com o tecido adiposo.[208] Em ensaios clínicos[208–213] reduziu os níveis de PCR-us, a velocidade de sedimentação e contagem de leucócitos circulantes envolvidos na resposta imune adaptativa e inata (como monócitos, neutrófilos, células NK e células dendríticas), melhorou a aterosclerose e parâmetros como HOMA-IR, insulina em jejum e eficácia da glicose, em indivíduos obesos com síndrome metabólica.[208] Em doentes com diabetes mellitus tipo 2, a colchicina reduziu a hemoglobina glicada, HOMA-IR, insulina jejum e melhorou o controlo glicémico.[208]

Na síndrome de *Wells* (celulite eosinofílica), patologia autoinflamatória rara, caracterizada por infiltração eosinofílica cutânea e lesões eritematosas, edematosas e pruriginosas típicas, muitas vezes confundida com outras doenças autoimunes,[202] a colchicina pode exercer efeito benéfico por inibir a quimiotaxia, adesão, mobilização e produção do superóxido de neutrófilos, além de modular o inflamassoma, inibir a polimerização dos microtúbulos e a expressão de moléculas de adesão, fatores quimiotáticos e o TNF-α.[202,214,215] A etiologia desta síndrome pode ter origem numa reação de hipersensibilidade do tipo IV ou tardia (mediada por células), desencadeada por ser picadas de insetos, fármacos, doenças malignas e sistémicas eosinofílicas, ativando eosinófilos e provocando uma inflamação na pele e formação de bolhas.[202] Na dermatologia, o seu uso tem sido descrito em múltiplas condições autoimunes e inflamatórias neutrofílicas, incluindo psoríase, vasculite cutânea, urticária crónica refratária a antihistamínicos, síndrome de *Sweet*, estomatite, queratose actínica, eritema nodoso hidradenite supurativa, acne vulgar, entre outras.[190,216] Nestes

casos, a colchicina parece ser uma alternativa segura e útil aos corticóides, tanto isolada como em combinação, de forma oral ou tópica, em doses entre 0,5 e 2,5mg/dia, na inibição da motilidade e sinalização de neutrófilos, embora a evidência seja ainda limitada pelas preocupações relacionadas ao seu potencial tóxico.[190,216] Os estudos preconizam a redução para dose diária para 0,5–1 mg se utilizada durante um período mais longo, de forma a reduzir o risco de efeitos secundários sistémicos.[216]

Por fim, a colchicina tem mostrado benefício em doenças cerebrovasculares, nomeadamente na redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e na atenuação de sequelas em sobreviventes, com PCR persistentemente elevada.[193,204] Alguns autores sugerem o início precoce do tratamento com colchicina, até 24 horas após o evento, devido a uma redução nos marcadores inflamatórios.[205]

4. Vantagens e limitações clínicas

O regime posológico atualmente recomendado para crises de gota consiste em 1mg nas primeiras 12h, seguido de 0,5mg uma hora depois e manutenção com 0,5 mg 2 a 3 vezes ao dia, nos dias seguintes, conforme evolução clínica e intolerância.[192,217] Doses mais elevadas, anteriormente utilizadas, foram abandonadas devido à elevada toxicidade gastrointestinal.[217] A colchicina apresenta uma janela terapêutica estreita (o intervalo entre doses terapêuticas e tóxicas é pequeno)[217,218] e, em doentes com função renal normal, que não tomam outros medicamentos, doses de ≥0,8 mg/kg e, especialmente >1 mg/kg, pode ser fatal, sobretudo por paragem da mitose celular[217,219]. Não existe, até à data, antídoto específico para uma intoxicação por colchicina, sendo o tratamento de suporte a principal opção.[217]

Entre as vantagens do uso da colchicina, destaca-se o facto de não aumentar o risco de hemorragia, não afetar a pressão arterial, ao contrário dos AINE, nem prolongar o intervalo QT.[219] Em doses baixas e com insuficiência renal ligeira, é geralmente considerada segura com vários fármacos CV, como bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e amiodarona, bem como terapia hipolipemiante, incluindo estatinas e terapias antitrombóticas e não apresenta efeitos prejudiciais para a parede vascular ou função miocárdica.[219]

Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náuseas, vómitos, dor abdominal e, especialmente, diarreia,[206,217,218,220] geralmente ligeiros e reversíveis com a redução da dose.[218] Em doses terapêuticas, de forma prolongada, podem ocorrer discrasias sanguíneas, incluindo mielossupressão, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemia aplástica[218,219] e aumentos ligeiros nos níveis de alanina transaminase e creatina quinase, sem impacto na função renal ou hepática, como na gama-glutamil transferase (GGT) ou lactato

desidrogenase.[217,219,221] Casos raros de neuromiotoxicidade surgem sobretudo em insuficiência renal ou com associação a claritromicina, revertendo após suspensão.[217,219] Indivíduos com patologia hepática ou renal parecem ter risco aumentado de desenvolver um efeito adverso, sendo recomendada a redução da dose inicial.[192,220] No entanto, os estudos têm indicado a colchicina como sendo segura e bem tolerada,[220] não tendo demonstrado aumentar a incidência do aumento das enzimas hepáticas, hepatite, hepatotoxicidade e anomalias hepáticas, disestesia das pernas e parestesia, sintomas musculares, como mialgia ou cãibras musculares, infeções, nomeadamente do trato urinário, ou herpes zoster ou perturbações hematológicas (anemia, toxicidade da medula óssea, leucopenia e púrpura).[220] O uso na gravidez, especialmente em mulheres que receberam colchicina devido à FMF, não demonstrou aumento do risco de aborto, malformação fetal ou redução do peso à nascença. Contudo, análises de todas as mulheres que tomaram colchicina, sugerem que, independentemente da indicação, houve uma redução estatisticamente significativa do risco de aborto, um risco aumentado de parto prematuro, uma redução da idade gestacional e uma redução do peso à nascença.[220]

As principais limitações clínicas prendem-se com interações medicamentosas, já que a colchicina é metabolizada pela CYP3A4 e P-gp. A associação com medicamentos que também são substratos destas enzimas e, portanto, inibindo-as (como a claritromicina, ciclosporina, itraconazol, verapamil, ritonavir, eritromicina, amiodarona, carvedilol e telmisartan), aumenta significativamente os níveis plasmáticos e o risco de efeitos adversos graves, exigindo ajuste posológico.[217,220,222,223] O uso concomitante de estatinas, como a atorvastatina,[223] foi associado ao desenvolvimento de miopatias ou rabdomiólise, embora não tenha provocado a interrupção da terapêutica.[219,222] Na prevenção secundária da doença cardiovascular aterosclerótica, a colchicina demonstrou reduzir a mortalidade CV, enfarte do miocárdio e AVC, embora aumente o risco de hospitalizações por eventos gastrointestinais. Assim, a decisão terapêutica deve ponderar cuidadosamente os benefícios e os riscos, idealmente de forma partilhada entre o médico e o doente.[224]

5. Conclusão e considerações finais

A colchicina, tradicionalmente utilizada no tratamento da gota e da FMF, tem vindo a revelar um potencial terapêutico alargado em diversas patologias inflamatórias, incluindo doenças autoimunes e cardiovasculares. O seu mecanismo de ação, baseado na inibição da polimerização da tubulina e na modulação de múltiplas vias inflamatórias, confere-lhe propriedades únicas que podem contribuir para a mitigação do risco aterosclerótico e da progressão de doenças crónicas mediadas pela inflamação. Vários estudos clínicos têm demonstrado benefícios consistentes em determinadas condições, nomeadamente na doença arterial coronária com função renal

preservada, esperando-se que seja futuramente amplamente implementada na prática clínica em doenças cardiovasculares, entre outras, embora persistam incertezas quanto à seleção ideal dos candidatos e ao momento mais adequado para iniciar a terapêutica. O perfil de segurança favorável em baixas doses, aliado ao baixo custo deste fármaco, reforça a pertinência de continuar a investigação para clarificar as suas indicações e integrar, de forma criteriosa, a colchicina nas estratégias terapêuticas, tanto no contexto cardiovascular como em doenças inflamatórias sistémicas.

Conclusão global

A realização do estágio curricular constituiu uma etapa determinante na consolidação do percurso académico e no contacto direto com a realidade profissional do farmacêutico. Durante seis meses, foi possível aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, desenvolver competências técnicas e de comunicação e compreender, de forma prática, a dimensão e a responsabilidade da profissão no sistema de saúde.

Na farmácia hospitalar, o contacto com diferentes unidades dos Serviços Farmacêuticos permitiu compreender a complexidade do circuito do medicamento e a necessidade de rigor em todas as fases, desde a aquisição e armazenamento até à preparação e dispensa. A validação de prescrições, a reconciliação terapêutica, a manipulação de medicamentos estéreis e não estéreis e a preparação de citotóxicos evidenciaram o papel indispensável do farmacêutico na segurança do doente. Para além da componente técnica, a integração em equipas multidisciplinares sublinhou a importância da colaboração entre profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas fundamentadas.

Na farmácia comunitária, a proximidade com o público revelou uma outra dimensão igualmente relevante da profissão. O atendimento direto, o aconselhamento, o seguimento farmacoterapêutico, a preparação individualizada da medicação e a realização de rastreios e ações de literacia em saúde proporcionaram uma visão prática sobre o impacto do farmacêutico na adesão à terapêutica e na melhoria da qualidade de vida da população, sendo muitas vezes o primeiro a quem a população recorre. Neste contexto, ficou evidente que, do ponto de vista regulamentar e deontológico, o farmacêutico tem o dever de assegurar que a dispensa e o aconselhamento respeitam as indicações do RCM, alertar para riscos associados ao uso inadequado e promover literacia em saúde e hábitos saudáveis, conforme o Decreto-Lei n.º 307/2007 e o Estatuto da OF.[225,226]

A experiência conjunta nas duas vertentes reforçou a perceção de que o farmacêutico é, simultaneamente, o especialista do medicamento e um profissional de saúde próximo da população, cuja intervenção se pauta pelo rigor científico, pela ética e pela responsabilidade social. Cada desafio encontrado ao longo do estágio traduziu-se numa oportunidade de aprendizagem e crescimento, tanto profissional como pessoal. Concluo, assim, que este estágio foi essencial para consolidar a minha identidade profissional, fortalecendo a consciência da importância da atualização contínua e do compromisso com a qualidade, a eficácia e a segurança da terapêutica. Representa não apenas o fim de um ciclo académico, mas, certamente, o início de uma carreira pautada pela dedicação à saúde e ao bem-estar da comunidade.

Referências bibliográficas

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Centro Hospitalar Universitário de Santo António - História [Internet]. 2025 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao

2. Imprensa Nacional - Casa da Moeda. Decreto-Lei n.º 54/2024 do Diário da República [Internet]. Diário da República n.º 173/2024, Série I de 2024-09-06 2024. Disponível em: https://data.dre.pt/eli/dec-lei/54/2024/p/cons/20241022/pt/html

3. Administração Central do Sistema de Saúde. Benchmarking Hospitais [Internet]. Ministério da Saúde. 2025 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://benchmarking-acss.min-saude.pt/

4. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Centro Hospitalar Universitário de Santo António - História [Internet]. 2025 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.chporto.pt/v0B0E/historia

5. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Centros de Referência [Internet]. 2025 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia

6. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Redes Europeias de Referência [Internet]. 2025 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.chporto.pt/v0I0C/redes-europeias-de-referencia

7. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar: Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar [Internet]. Lisboa; 2024 [citado 4 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/normas-profissionais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar/

8. Binson G, Sanchez C, Waton K, Chanat A, Maio M Di, Beuzit K, et al. Accuracy of dose administered to children using off-labelled or unlicensed oral dosage forms. Pharmaceutics. 1 de Julho de 2021;13(7).

9. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting [Internet]. Vol. 21, Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy JMCP. 2015. Disponível em: www.amcp.org

10. Nguyen D, Secretan PH, Auvity S, Vidal F, Postaire M, Cisternino S, et al. Assessment of practices for suspended oral drugs by tablet crushing in pediatric units. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics [Internet]. 2020;157:175–82. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093964112030312X

11. Generalitat de Catalunya. Boletín de prevención de errores de medicación en Cataluña - Fraccionamiento de formas galénicas de administración de medicamentos. Generalitat de Catalunya. 2022;

12. Infarmed. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - Hemangiol (propranolol). Lisbon; 2016.

13. Cavalu S, Saber S, Amer AE, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, Elmorsy EA, et al. The multifaceted role of beta-blockers in overcoming cancer progression and drug resistance: Extending beyond cardiovascular disorders. The FASEB Journal [Internet]. 15 de Julho de 2024;38(13):e23813. Disponível em: https://doi.org/10.1096/fj.202400725RR

14. Giachetti A, Díaz MS, Boggio P, Posadas Martínez ML. Early propranolol treatment of infantile hemangiomas improves outcome. An Bras Dermatol [Internet]. 2023;98(3):310–5. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059622003166

15. Kum JJY, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. Dermatoendocrinol [Internet]. 1 de Janeiro de 2014;6(1):e979699. Disponível em: https://doi.org/10.4161/19381980.2014.979699

16. Ramos L. A Era do propranolol nos hemangiomas infantis. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology [Internet]. 26 de Março de 2019;77(1). Disponível em: https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/1048

17. Salice P, Giovanni Bianchetti M, Giavarini A, Gondoni E, Cavalli R, Maria Colli A, et al. Cardiovascular Profile of Propranolol after Multiple Dosing in Infantile Hemangioma. Pharmacology [Internet]. 19 de Outubro de 2016;99(1–2):75–8. Disponível em: https://doi.org/10.1159/000450755

18. Li D, Li P, Guo Z, Wang H, Pan W. Downregulation of miR-382 by propranolol inhibits the progression of infantile hemangioma via the PTEN-mediated AKT/mTOR pathway. Int J Mol Med. Março de 2017;39(3):757–63.

19. Pierre Fabre Médicament. Hemangiol 3,75 mg/ml, solução oral: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. 2019 [citado 2 de Março de 2025]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150703132440/anx_132440_pt.pdf

20. Sivilotti M. Methanol and ethylene glycol poisoning: Management. Em: UpToDate [Internet]. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2024 [citado 23 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/methanol-and-ethylene-glycol-poisoning-management

21. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? Neth J Med. Fevereiro de 2014;72(2):73–9.

22. Sasanami M, Yamada T, Obara T, Nakao A, Naito H. Oral Ethanol Treatment for Ethylene Glycol Intoxication. Cureus. 25 de Dezembro de 2020;12.

23. DrugBank. Fomepizole [Internet]. 2025 [citado 23 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01213

24. Klaassen CD. Casarett & Doull´s Toxicology: The Basic Science Of Poisons. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.

25. Kamel KS, Halperin ML. chapter 6 - Metabolic Acidosis: Acid Gain Types. Em: Kamel KS, Halperin ML, editores. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology (Fifth Edition) [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 141–70. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323355155000063

26. Austin Health. Ethanol antidote guideline [Internet]. Austin Health. Heidelberg (AU); 2023 [citado 5 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.austin.org.au/Assets/Files/Ethanol%20antidote%20Guideline_Feb2023[1].pdf

27. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 1 de Março de 2016;81(3):505–15. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bcp.12824

28. Infarmed. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO TRODELVY (SACITUZUMAB GOVITECANO). 2023;

29. Rossi V, Turati A, Rosato A, Carpanese D. Sacituzumab govitecan in triple-negative breast cancer: from bench to bedside, and back. Front Immunol. 15 de Agosto de 2024;15.

30. Hanna D, Merrick S, Ghose A, Devlin MJ, Yang DD, Phillips E, et al. Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. Br J Cancer [Internet]. 2024;130(12):1916–20. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41416-024-02685-9

31. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. Oncologist [Internet]. 1 de Outubro de 2021;26(10):827–34. Disponível em: https://doi.org/10.1002/onco.13878

32. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Final Results from the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. Journal of Clinical Oncology. 20 de Maio de 2024;42(15):1738–44.

33. European Medicines Agency. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Sacituzumab govitecano (Trodelvy) [Internet]. EMA. London; 2021 [citado 5 de Março de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pt.pdf

34. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 7 de Outubro de 2024;45(38):3912–4018.

35. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 019/2011 de 28 de setembro de 2011: Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. Atualizada a 11 de maio de 2017 [Internet]. Lisboa; 2017 [citado 18 de Maio de 2025]. Disponível em: https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/nocDislip2017-1.pdf

36. Liu YX, Yu JH, Sun JH, Ma WQ, Wang JJ, Sun GJ. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Foods. 7 de Fevereiro de 2023;12(4):725.

37. Moosavi D, Vuckovic I, Kunz HE, Lanza IR. A Randomized Trial of ω-3 Fatty Acid Supplementation and Circulating Lipoprotein Subclasses in Healthy Older Adults. J Nutr

[Internet]. 2022;152(7):1675–89. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002231662200671X

38. Wang T, Zhang X, Zhou N, Shen Y, Li B, Chen BE, et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Intake and Dyslipidemia: A Continuous Dose–Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 6 de Junho de 2023;12(11).

39. Dogay Us G, Mushtaq S. N-3 fatty acid supplementation mediates lipid profile, including small dense LDL, when combined with statins: a randomized double blind placebo controlled trial. Lipids Health Dis [Internet]. 2022;21(1):84. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12944-022-01686-y

40. Liasi E, Kantilafti M, Hadjimbei E, Chrysostomou S. Monacolin K supplementation in patients with hypercholesterolemia: A systematic review of clinical trials. Medicina de Familia SEMERGEN [Internet]. 2024;50(4):102156. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359323002368

41. Chen G, Chen W, Xu J, Ma G, Hu X, Chen G. The current trend and challenges of developing red yeast rice-based food supplements for hypercholesterolemia. Journal of Future Foods [Internet]. 2023;3(4):312–29. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772566923000216

42. Li Y, El-Sehrawy AAMA, Shankar A, Srivastava M, Mohammed JS, Hjazi A, et al. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Metabolic Indicators in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Ther. Março de 2025;47(3):235–43.

43. Angelopoulos N, Paparodis RD, Androulakis I, Boniakos A, Anagnostis P, Tsimihodimos V, et al. Efficacy and Safety of Monacolin K Combined with Coenzyme Q10, Grape Seed, and Olive Leaf Extracts in Improving Lipid Profile of Patients with Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Self-Control Study. Nutraceuticals. 21 de Dezembro de 2022;3(1):1–12.

44. Patiño-Cardona S, Garrido-Miguel M, Pascual-Morena C, Berlanga-Macías C, Lucerón-Lucas-Torres M, Alfaro-González S, et al. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid and Glycaemic Profiles: An Umbrella Review. J Cardiovasc Dev Dis. 25 de Novembro de 2024;11(12):377.

45. Ministério da Saúde Português. Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril. Diário da República, 1.ª série, n.º 69 (2018 Abr 9). Diário da República [Internet]. 2018 [citado 18 de Maio de 2025]; Disponível em: https://files.diariodarepublica.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf

46. Lee S, Kim JH, Chung JH. The association between sleep quality and quality of life: a population-based study. Sleep Med [Internet]. 2021;84:121–6. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945721003014

47. Sejbuk M, Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska AM. Sleep Quality: A Narrative Review on Nutrition, Stimulants, and Physical Activity as Important Factors. Nutrients. 2 de Maio de 2022;14(9):1912.

48. Bener A, Morgul E, Tokaç M, Ventriglio A, Jordan TR. Sleep quality, quality of life, fatigue, and mental health in COVID-19 post-pandemic Türkiye: a cross-sectional study. Front Public Health [Internet]. 2024;Volume 12-2024. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2024.1250085

49. Esquivel Monica Kazlausky, Ghosn Brittany. Current Evidence on Common Dietary Supplements for Sleep Quality. Am J Lifestyle Med [Internet]. 20 de Janeiro de 2024;18(3):323–7. Disponível em: https://doi.org/10.1177/15598276241227915

50. Buysse D. Kupfer DJ, Kupfer D.J., Reynolds CF, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [Internet]. Center for Sleep and Circadian Science, University of Pittsburgh. 2025 [citado 22 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.sleep.pitt.edu/psqi

51. Park BK. The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) and Associated Factors in Middle-school Students: A Cross-sectional Study. Child Health Nursing Research. 31 de Janeiro de 2020;26(1):55–63.

52. Carpi M. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a brief review. Occup Med (Chic Ill). 4 de Abril de 2025;75(1):14–5.

53. Chung S, Ahmed O, Cho E, Bang YR, Ahn J, Choi H, et al. Psychometric Properties of the Insomnia Severity Index and Its Comparison With the Shortened Versions Among the General Population. Psychiatry Investig. 25 de Janeiro de 2024;21(1):9–17.

54. Cerri LQ, Justo MC, Clemente V, Gomes AA, Pereira AS, Marques DR. Insomnia Severity Index: A reliability generalisation meta-analysis. J Sleep Res. 3 de Agosto de 2023;32(4).

55. Clemente V, Ruivo Marques D, Miller-Mendes M, Morin CM, Serra J, Allen Gomes A. The European Portuguese version of the insomnia severity index. J Sleep Res. 30 de Fevereiro de 2021;30(1).

56. Huey SL, Neel H. M, Elsa M. K, Arini B, Valerie M. F, Jesse T. K, et al. Bioaccessibility and bioavailability of biofortified food and food products: Current evidence. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 29 de Maio de 2024;64(14):4500–22. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2142762

57. Chungchunlam SMS, and Moughan PJ. Comparative bioavailability of vitamins in human foods sourced from animals and plants. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 9 de Dezembro de 2024;64(31):11590–625. Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2241541

58. Rout SR, Pradhan D, Haldar J, Rajwar TK, Dash P, Dash C, et al. Recent advances in the formulation strategy to improve iron bioavailability: A review. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2024;95:105633. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224724003022

59. Name JJ, Vasconcelos AR, Valzachi Rocha Maluf MC. Iron Bisglycinate Chelate and Polymaltose Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Pilot Randomized Trial. Curr Pediatr Rev. 21 de Dezembro de 2018;14(4):261–8.

60. Milman NT, Bergholt T. Low-Dose Prophylactic Oral Iron Supplementation (Ferrous Fumarate, Ferrous Bisglycinate, and Ferrous Sulphate) in Pregnancy Is Not Associated With Clinically Significant Gastrointestinal Complaints: Results From Two Randomized Studies. J Pregnancy [Internet]. 1 de Janeiro de 2024;2024(1):1716798. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2024/1716798

61. Fischer JAJ, Cherian AM, Bone JN, Karakochuk CD. The effects of oral ferrous bisglycinate supplementation on hemoglobin and ferritin concentrations in adults and children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Rev [Internet]. 1 de Agosto de 2023;81(8):904–20. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac106

62. Bumrungpert A, Pavadhgul P, Piromsawasdi T, Mozafari MR. Efficacy and Safety of Ferrous Bisglycinate and Folinic Acid in the Control of Iron Deficiency in Pregnant Women: A Randomized, Controlled Trial. Nutrients. 20 de Janeiro de 2022;14(3):452.

63. Rout SR, Pradhan D, Haldar J, Rajwar TK, Dash P, Dash C, et al. Recent advances in the formulation strategy to improve iron bioavailability: A review. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2024;95:105633. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224724003022

64. Pantopoulos K. Oral iron supplementation: new formulations, old questions. Haematologica. 11 de Abril de 2024;

65. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. Pharmaceuticals. 6 de Junho de 2023;16(6):847.

66. Rawji A, Peltier MR, Mourtzanakis K, Awan S, Rana J, Pothen NJ, et al. Examining the Effects of Supplemental Magnesium on Self-Reported Anxiety and Sleep Quality: A Systematic Review. Cureus. 29 de Abril de 2024;

67. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium Oxide in Constipation. Nutrients. 28 de Janeiro de 2021;13(2):421.

68. Jones JC, O'Brien MJ. Medical Therapies for Concussion. Clin Sports Med [Internet]. 1 de Janeiro de 2021;40(1):123–31. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.csm.2020.08.005

69. Moher M. Chapter 33 - Diabetes Mellitus. Em: Rakel D, editor. Integrative Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Elsevier; 2018. p. 334-346.e3. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323358682000335

70. Moher M. Chapter 33 - Diabetes Mellitus. Em: Rakel D, editor. Integrative Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Elsevier; 2018. p. 334-346.e3. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323358682000335

71. Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. Biol Trace Elem Res [Internet]. 2019;192(2):244–51. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12011-019-01663-0

72. Patel V, Akimbekov NS, Grant WB, Dean C, Fang X, Razzaque MS. Neuroprotective effects of magnesium: implications for neuroinflammation and cognitive decline. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2024;Volume 15-2024. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1406455

73. Tsiami A, Obersby D. 41 - B Vitamins Intake and Plasma Homocysteine in Vegetarians. Em: Mariotti F, editor. Vegetarian and Plant-Based Diets in Health and Disease Prevention [Internet]. Academic Press; 2017. p. 747–67. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128039687000411

74. Pai ST. Chapter 13 - Peripheral Neuropathy. Em: Rakel D, editor. Integrative Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Elsevier; 2018. p. 120-132.e8. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032335868200013X

75. Memon NM, Conti G, Brilli E, Tarantino G, Chaudhry MNA, Baloch A, et al. Comparative bioavailability study of supplemental oral Sucrosomial® vs. oral conventional vitamin B12 in enhancing circulatory B12 levels in healthy deficient adults: a multicentre, double-blind randomized clinical trial. Front Nutr [Internet]. 2024;Volume 11-2024. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1493593

76. Šimoliūnas E, Rinkūnaitė I, Bukelskienė Ž, Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. Medicina (B Aires). 10 de Junho de 2019;55(6):265.

77. Zhuang Y, Zhu Z, Chi P, Zhou H, Peng Z, Cheng H, et al. Efficacy of intermittent versus daily vitamin D supplementation on improving circulating 25(OH)D concentration: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 24 de Agosto de 2023;10.

78. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, Jandrain B, Souberbielle JC, Cavalier E. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D3 Supplementation. Nutrients. 23 de Maio de 2018;10(6):659.

79. Pickering ME, Souberbielle JC, Boutten A, Breuil V, Briot K, Chapurlat R, et al. Daily or intermittent vitamin D supplementation in patients with or at risk of osteoporosis: Position statement from the GRIO. Joint Bone Spine [Internet]. 2025;92(3):105858. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X2500017X

80. Helde Frankling M, Norlin AC, Hansen S, Wahren Borgström E, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Are Vitamin D3 Tablets and Oil Drops Equally Effective in Raising S-25-Hydroxyvitamin D Concentrations? A Post-Hoc Analysis of an Observational Study on Immunodeficient Patients. Nutrients. 26 de Abril de 2020;12(5):1230.

81. KRALOVA M, JIRASKO M, DEDECKOVA E, HATAKOVA H, BROZ P, SIMANEK V, et al. Comparison of Vitamin D3 Supplementation Doses of 1,000, 2,000, 4,000 and 8,000 IU in Young Healthy Individuals. In Vivo (Brooklyn). 31 de Janeiro de 2025;39(1):452–8.

82. Pludowski P, Grant WB, Karras SN, Zittermann A, Pilz S. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population. Nutrients. 29 de Janeiro de 2024;16(3):391.

83. Bielik V, Kolisek M. Bioaccessibility and Bioavailability of Minerals in Relation to a Healthy Gut Microbiome. Int J Mol Sci. 24 de Junho de 2021;22(13):6803.

84. Varvara RA, Vodnar DC. Probiotic-driven advancement: Exploring the intricacies of mineral absorption in the human body. Food Chem X [Internet]. 2024;21:101067. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590157523005102

85. European Medicines Agency (EMA). Anexo I – Resumo das Características do Medicamento: Mounjaro [Internet]. Amsterdam; 2024 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf

86. Netfarma.pt – Portal dos profissionais do setor farmacêutico. IGAS instaura processo de esclarecimento sobre comercialização de antidiabético Mounjaro [Internet]. Netfarma. 2025 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.netfarma.pt/igas-instaura-processo-de-esclarecimento-sobre-comercializacao-de-antidabetico-mounjaro/

87. Eli Lilly and Company. An open letter from Eli Lilly and Company regarding certain practices related to Mounjaro® and Zepbound® [Internet]. Indianapolis; 2024 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://investor.lilly.com/node/50961/pdf

88. Inspeção-Geral das Atividades em Saúde (IGAS). Nota à comunicação social: Esclarecimento - Comercialização ilegal do Medicamento Mounjaro [Internet]. Lisboa; 2025 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.igas.min-saude.pt/wp-content/uploads/2025/04/NCS_31_2025_PROC_037_2025_ESC.pdf

89. PÚBLICO. Infarmed denuncia à IGAS má prática clínica na prescrição de medicamento antidiabético [Internet]. PÚBLICO Comunicação Social SA. 2025 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.publico.pt/2025/04/16/sociedade/noticia/infarmed-denuncia-igas-ma-pratica-clinica-prescricao-medicamento-antidiabetico-2129941

90. Almaqhawi A, Alabdulqader R, Alkhteeb N, Alomair F, Alhassan S, Alnajjar J. Impact of Fasting on Physical Activity Motivation and Weight Reduction in Patients Administered Glucagon-Like Peptide-1 Agonists: A Qualitative Study. Patient Prefer Adherence. Janeiro de 2025;Volume 19:19–28.

91. Bagherzadeh-Rahmani Behnam, Marzetti Emanuele, Karami Esmail, Campbell Bill I, Fakourian Ali, Haghighi Amir Hossein, et al. Tirzepatide and exercise training in obesity. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 12 de Abril de 2024;87(4):465–80. Disponível em: https://doi.org/10.3233/CH-242134

92. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. J Obes Metab Syndr [Internet]. 2023/03/30. Março de 2023;32(1):25–45. Disponível em: http://jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes22067

93. Li J, Xie J, Han Y, Zhang W, Wang Y, Jiang Z. A real-world disproportionality analysis of tirzepatide-related adverse events based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Endocr J. 2025;72(3):273–83.

94. Farhat F, Gonzalez P, Ravin AB, Foo FF, Patel S, Cheng J, et al. 7529 A Silent Menace Of Mounjaro: Acute Renal Failure Associated With Tirzepatide. J Endocr Soc [Internet]. 1 de Outubro de 2024;8(Supplement_1):bvae163.1027. Disponível em: https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.1027

95. Heitmann BL. The Impact of Novel Medications for Obesity on Weight Stigma and Societal Attitudes: A Narrative Review. Curr Obes Rep [Internet]. 2025;14(1):18. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13679-025-00611-5

96. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 8 de Janeiro de 2022;269(1):205–16.

97. National Institute of General Medical Sciences (NIGMS). Circadian rhythms [Internet]. Washington, DC; 2022 [citado 23 de Julho de 2025]. Disponível em: https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/circadian-rhythms

98. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 30 de Setembro de 2021;13(10):3480.

99. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. Cell Mol Neurobiol. 8 de Agosto de 2023;43(6):2437–58.

100. Minari TP, Pisani LP. Melatonin supplementation: new insights into health and disease. Sleep and Breathing. 25 de Maio de 2025;29(2):169.

101. Arendt J., Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. Em: Ahmed SF, Anawalt B, editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA); 2022 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/

102. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 15 de Agosto de 2018;175(16):3190–9.

103. Best Practice Advocacy Centre New Zealand (bpacNZ). Melatonin: is it worthwhile for sleep? [Internet]. Dunedin, New Zealand; 2024 [citado 14 de Junho de 2025]. Disponível em: https://bpac.org.nz/2024/docs/melatonin.pdf

104. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current Insights into the Risks of Using Melatonin as a Treatment for Sleep Disorders in Older Adults. Clin Interv Aging. Janeiro de 2023;Volume 18:49–59.

105. Direção Geral da Agricultura e Veterinária (DGAV), Infarmed. Definição de Fronteiras entre Medicamentos e Suplementos Alimentares - Parecer Melatonina [Internet]. Lisboa, Portugal; 2016 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1541422/Melatonina_final_DGAV_26072016_PB.PDF/1555a5fc-e444-4ff5-be47-2cf39c985afe

106. Boutin JA, Jockers R. Melatonin controversies, an update. J Pineal Res. 24 de Março de 2021;70(2).

107. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev. 1 de Dezembro de 2018;39(6):990–1028.

108. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. Nutrients. 22 de Setembro de 2022;14(19):3934.

109. Kennaway DJ. The dim light melatonin onset across ages, methodologies, and sex and its relationship with morningness/eveningness. Sleep. 10 de Maio de 2023;46(5).

110. Verma AK, Khan MI, Ashfaq F, Rizvi SI. Crosstalk Between Aging, Circadian Rhythm, and Melatonin. Rejuvenation Res. 1 de Dezembro de 2023;26(6):229–41.

111. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev. 1 de Dezembro de 2018;39(6):990–1028.

112. Verma AK, Khan MI, Ashfaq F, Rizvi SI. Crosstalk Between Aging, Circadian Rhythm, and Melatonin. Rejuvenation Res. 1 de Dezembro de 2023;26(6):229–41.

113. yenen selma, Cak HT. Melatonin and Circadian Rhythm in Autism Spectrum Disorders. Turkish Journal of Psychiatry. 2020;

114. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 15 de Agosto de 2018;175(16):3190–9.

115. Kennaway DJ. The dim light melatonin onset across ages, methodologies, and sex and its relationship with morningness/eveningness. Sleep. 10 de Maio de 2023;46(5).

116. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. Cell Mol Neurobiol. 8 de Agosto de 2023;43(6):2437–58.

117. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 30 de Setembro de 2021;13(10):3480.

118. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. Nutrients. 22 de Setembro de 2022;14(19):3934.

119. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 30 de Setembro de 2021;13(10):3480.

120. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev. 1 de Dezembro de 2018;39(6):990–1028.

121. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

122. Wei T, Li C, Heng Y, Gao X, Zhang G, Wang H, et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Novembro de 2020;75:502–9.

123. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest [Internet]. 1 de Novembro de 2014;146(5):1387–94. Disponível em: https://doi.org/10.1378/chest.14-0970

124. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Metade dos portugueses tem sono insatisfatório ou de má qualidade [Internet]. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. 2024 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://www.sppneumologia.pt/noticias/metade-dos-portugueses-tem-sono-insatisfatorio-ou-de-ma-qualidade

125. ApSno – Associação Portuguesa do Sono. Quais são os principais distúrbios do sono? [Internet]. ApSno. 2025 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://apsono.com/pt/noticias/noticias-do-sono/24-noticias/noticias-do-sono/391-quais-sao-os-principais-disturbios-de-sono

126. Kim HK, Yang KI. Melatonin and melatonergic drugs in sleep disorders. Transl Clin Pharmacol. 2022;30(4):163.

127. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 28 de Dezembro de 2023;32(6).

128. Caetano Mota P, Morais Cardoso S, Drummond M, Santos AC, Almeida J, Winck JC. Prevalência de insónia de novo em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono tratados com suporte ventilatório nocturno. Rev Port Pneumol. 31 de Janeiro de 2012;18(1):15–21.

129. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 30 de Setembro de 2021;13(10):3480.

130. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 8 de Janeiro de 2022;269(1):205–16.

131. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 15 de Agosto de 2018;175(16):3190–9.

132. Cruz-Sanabria F, Carmassi C, Bruno S, Bazzani A, Carli M, Scarselli M, et al. Melatonin as a Chronobiotic with Sleep-promoting Properties. Curr Neuropharmacol. Abril de 2023;21(4):951–87.

133. Moroni I, Garcia-Bennett A, Chapman J, Grunstein RR, Gordon CJ, Comas M. Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: A systematic review. Sleep Med Rev. Junho de 2021;57:101431.

134. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. Neurología. Setembro de 2022;37(7):575–85.

135. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

136. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

137. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. Cell Mol Neurobiol. 8 de Agosto de 2023;43(6):2437–58.

138. Megha KB, Arathi A, Shikha S, Alka R, Ramya P, Mohanan P V. Significance of Melatonin in the Regulation of Circadian Rhythms and Disease Management. Mol Neurobiol. 11 de Agosto de 2024;61(8):5541–71.

139. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the “Next Vitamin D”?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. Nutrients. 22 de Setembro de 2022;14(19):3934.

140. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. Endocr Rev. 1 de Dezembro de 2018;39(6):990–1028.

141. Seiden DJ, Shah SM. A Randomized, Crossover, Pharmacokinetics Evaluation of a Novel Continuous Release and Absorption Melatonin Formulation. Prim Care Companion CNS Disord. 1 de Agosto de 2019;21(4).

142. Moroni I, Garcia-Bennett A, Chapman J, Grunstein RR, Gordon CJ, Comas M. Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: A systematic review. Sleep Med Rev. Junho de 2021;57:101431.

143. Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, et al. Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. Drugs R D. 12 de Setembro de 2023;23(3):257–65.

144. Cohen PA, Avula B, Wang YH, Katragunta K, Khan I. Quantity of Melatonin and CBD in Melatonin Gummies Sold in the US. JAMA. 25 de Abril de 2023;329(16):1401.

145. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

146. Savage RA, Zafar N, Yohannan S. Melatonin. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/

147. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. Nutrients. 22 de Setembro de 2022;14(19):3934.

148. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 8 de Janeiro de 2022;269(1):205–16.

149. ApSno – Associação Portuguesa do Sono. Quais são os principais distúrbios do sono? [Internet]. ApSno – Associação Portuguesa do Sono. 2025 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://apsono.com/pt/noticias/noticias-do-sono/24-noticias/noticias-do-sono/391-quais-sao-os-principais-disturbios-de-sono

150. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. Biomolecules. 5 de Junho de 2023;13(6):943.

151. Bruni O, Breda M, Nobili L, Fietze I, Capdevila ORS, Gronfier C. European expert guidance on management of sleep onset insomnia and melatonin use in typically developing children. Eur J Pediatr. 16 de Abril de 2024;183(7):2955–64.

152. Owens J. Melatonin use in the pediatric population: an evolving global concern. World Journal of Pediatrics. 30 de Abril de 2025;

153. Ordem dos Farmacêuticos de Portugal. Qual a evidência para o uso da melatonina em crianças? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos de Portugal. 2025 [citado 3 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-a-evidencia-para-o-uso-da-melatonina-em-criancas/

154. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

155. Vine T, Brown GM, Frey BN. Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies. Brazilian Journal of Psychiatry. Junho de 2022;44(3):342–8.

156. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. Biomolecules. 5 de Junho de 2023;13(6):943.

157. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 15 de Agosto de 2018;175(16):3190–9.

158. Paditz E, Renner B, Koch R, Schneider BM, Schlarb AA, Ipsiroglu OS. The Pharmacokinetics, Dosage, Preparation Forms, and Efficacy of Orally Administered Melatonin for Non-Organic Sleep Disorders in Autism Spectrum Disorder During Childhood and Adolescence: A Systematic Review. Children. 16 de Maio de 2025;12(5):648.

159. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 15 de Março de 2023;15(1):518–33.

160. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. J Child Neurol. 23 de Abril de 2019;34(5):237–47.

161. Jia M, Luo A, Wei M, Zhang Y, Wu T, Chen N. Melatonin: beyond circadian regulation - exploring its diverse physiological roles and therapeutic potential. Sleep Med Rev. Agosto de 2025;82:102123.

162. Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 18 de Novembro de 2021;95(5):691–701.

163. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. Curr Cardiol Rep. 16 de Setembro de 2021;23(9):120.

164. Buckley LF, Libby P. Colchicine's Role in Cardiovascular Disease Management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Maio de 2024;44(5):1031–41.

165. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clin Ther. Novembro de 2023;45(11):1029–33.

166. Bulhões FV de, Assis GE, Cazé AB, Barros-Pereira JP, Laguna GG de C, Improta-Caria AC, et al. The Action of Colchicine in Patients with Metabolic Syndrome and Obesity: Perspectives and Challenges. Metabolites. 16 de Novembro de 2024;14(11):629.

167. Trube J, Sabina M, Khanani A, Hernandez K, Khan Z, Bizanti A. Colchicine therapy in cardiovascular medicine: A literature review. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. Abril de 2025;52:100525.

168. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. Circulation. 17 de Novembro de 2020;142(20):1996–8.

169. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: colchicina na pericardite aguda e recorrente. Revista Portuguesa de Cardiologia. Novembro de 2015;34(11):697–9.

170. Buckley LF, Libby P. Colchicine's Role in Cardiovascular Disease Management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Maio de 2024;44(5):1031–41.

171. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clin Ther. Novembro de 2023;45(11):1029–33.

172. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. Circulation. 17 de Novembro de 2020;142(20):1996–8.

173. McEwan T, Robinson PC. A systematic review of the infectious complications of colchicine and the use of colchicine to treat infections. Semin Arthritis Rheum. Fevereiro de 2021;51(1):101–12.

174. Surma S, Basiak M, Romańczyk M, Filipiak KJ, Okopień B. Colchicine — From rheumatology to the new kid on the block: Coronary syndromes and COVID-19. Cardiol J. 17 de Abril de 2023;30(2):297–311.

175. Liantinioti G, Argyris AA, Protogerou AD, Vlachoyiannopoulos P. The Role of Colchicine in the Treatment of Autoinflammatory Diseases. Curr Pharm Des. 10 de Maio de 2018;24(6):690–4.

176. Alunno A, Carubbi F, Ferri C. Uric Acid, Colchicine and Chronic Inflammatory Diseases: A Cardiovascular Perspective. Metabolites. 20 de Junho de 2025;15(7):424.

177. Gómez-Caverzaschi V, Yagüe J, Espinosa G, Mayordomo-Bofill I, Bedón-Galarza R, Araújo O, et al. Disease phenotypes in adult patients with suspected undifferentiated autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Clinical and therapeutic implications. Autoimmun Rev. Julho de 2024;23(7–8):103520.

178. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. Rheumatology. 2 de Abril de 2024;63(4):936–44.

179. D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. Clinical Research in Cardiology. 13 de Outubro de 2021;110(10):1531–42.

180. DrugBank. Colchicine [Internet]. DrugBank. 2025 [citado 9 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB01394

181. Casey A, Quinn S, McAdam B, Kennedy M, Sheahan R. Colchicine—regeneration of an old drug. Irish Journal of Medical Science (1971 -). 1 de Fevereiro de 2023;192(1):115–23.

182. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: colchicina na pericardite aguda e recorrente. Revista Portuguesa de Cardiologia. Novembro de 2015;34(11):697–9.

183. Bulhões FV de, Assis GE, Cazé AB, Barros-Pereira JP, Laguna GG de C, Improta-Caria AC, et al. The Action of Colchicine in Patients with Metabolic Syndrome and Obesity: Perspectives and Challenges. Metabolites. 16 de Novembro de 2024;14(11):629.

184. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clin Ther. Novembro de 2023;45(11):1029–33.

185. Trube J, Sabina M, Khanani A, Hernandez K, Khan Z, Bizanti A. Colchicine therapy in cardiovascular medicine: A literature review. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. Abril de 2025;52:100525.

186. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. Curr Cardiol Rep. 16 de Setembro de 2021;23(9):120.

187. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. Circulation. 4 de Janeiro de 2022;145(1):61–78.

188. Alunno A, Carubbi F, Ferri C. Uric Acid, Colchicine and Chronic Inflammatory Diseases: A Cardiovascular Perspective. Metabolites. 20 de Junho de 2025;15(7):424.

189. Liantinioti G, Argyris AA, Protogerou AD, Vlachoyiannopoulos P. The Role of Colchicine in the Treatment of Autoinflammatory Diseases. Curr Pharm Des. 10 de Maio de 2018;24(6):690–4.

190. Gómez-Caverzaschi V, Yagüe J, Espinosa G, Mayordomo-Bofill I, Bedón-Galarza R, Araújo O, et al. Disease phenotypes in adult patients with suspected undifferentiated autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Clinical and therapeutic implications. Autoimmun Rev. Julho de 2024;23(7–8):103520.

191. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. Rheumatology. 2 de Abril de 2024;63(4):936–44.

192. Jaba Recordati SA. COLCHICINE, 1 mg, comprimidos: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 30-09-2022 pelo INFARMED) [Internet]. Porto Salvo, Portugal; 2001 [citado 9 de Agosto de 2025]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=af6ee5106d5e11e2bf7bcd28ba6e743b#

193. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clin Ther. Novembro de 2023;45(11):1029–33.

194. Wang Z, Zu X, Xiong S, Mao R, Qiu Y, Chen B, et al. The Role of Colchicine in Different Clinical Phenotypes of Behcet Disease. Clin Ther. Fevereiro de 2023;45(2):162–76.

195. Surma S, Basiak M, Romańczyk M, Filipiak KJ, Okopień B. Colchicine — From rheumatology to the new kid on the block: Coronary syndromes and COVID-19. Cardiol J. 17 de Abril de 2023;30(2):297–311.

196. Ataş H, Cemil C, Canpolat F, Gönül M. The Effect of Colchicine on Mean Platelet Volume in Behcet's Disease [Internet]. 2015. Disponível em: www.annclinlabsci.org

197. Sirin B, Esatoglu SN, Yazici H, Hatemi G. POS0334 A WITHDRAWAL STUDY OF COLCHICINE IN BEHÇET SYNDROME. Ann Rheum Dis. Junho de 2025;84:593.

198. Wang Z, Zu X, Xiong S, Mao R, Qiu Y, Chen B, et al. The Role of Colchicine in Different Clinical Phenotypes of Behcet Disease. Clin Ther [Internet]. 2023;45(2):162–76. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291823000243

199. Li S, Wang L, Wang Y, Zhang C. Exploring the pharmacological and adverse reaction mechanism of a drug by network pharmacology strategy: Using colchicine to treat Behcet syndrome as an example. Medicine. 7 de Abril de 2023;102(14):e33486.

200. Schattner A. Colchicine – new horizons for an ancient drug. Review based on the highest hierarchy of evidence. Eur J Intern Med. Fevereiro de 2022;96:34–41.

201. Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. Ann Rheum Dis. Dezembro de 2024;83(12):1731–47.

202. Rao S, Tsang LSL, Zhao M, Shi W, Lu Q. Adult-onset Still's disease: A disease at the crossroad of innate immunity and autoimmunity. Front Med (Lausanne). 22 de Agosto de 2022;9.

203. Trube J, Sabina M, Khanani A, Hernandez K, Khan Z, Bizanti A. Colchicine therapy in cardiovascular medicine: A literature review. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. Abril de 2025;52:100525.

204. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. Circulation. 4 de Janeiro de 2022;145(1):61–78.

205. Buckley LF, Libby P. Colchicine's Role in Cardiovascular Disease Management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Maio de 2024;44(5):1031–41.

206. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, Silvis MJM, The SHK, Bax WA, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. Circulation. 17 de Novembro de 2020;142(20):1996–8.

207. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: colchicina na pericardite aguda e recorrente. Revista Portuguesa de Cardiologia. Novembro de 2015;34(11):697–9.

208. Bulhões FV de, Assis GE, Cazé AB, Barros-Pereira JP, Laguna GG de C, Improta-Caria AC, et al. The Action of Colchicine in Patients with Metabolic Syndrome and Obesity: Perspectives and Challenges. Metabolites. 16 de Novembro de 2024;14(11):629.

209. Patel TP, Levine JA, Elizondo DM, Arner BE, Jain A, Saxena A, et al. Immunomodulatory effects of colchicine on peripheral blood mononuclear cell subpopulations in human obesity: Data from a randomized controlled trial. Obesity. 11 de Fevereiro de 2023;31(2):466–78.

210. Demidowich AP, Levine JA, Onyekaba GI, Khan SM, Chen KY, Brady SM, et al. Effects of colchicine in adults with metabolic syndrome: A pilot randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2 de Julho de 2019;21(7):1642–51.

211. Demidowich AP, Levine JA, Apps R, Cheung FK, Chen J, Fantoni G, et al. Colchicine's effects on metabolic and inflammatory molecules in adults with obesity and metabolic syndrome: results from a pilot randomized controlled trial. Int J Obes. 27 de Agosto de 2020;44(8):1793–9.

212. Alam M, Kontopantelis E, Mamas MA, Savinova O V., Jhaveri A, Siddiqui E, et al. Meta-analysis of the effect of colchicine on C-reactive protein in patients with acute and chronic coronary syndromes. Coron Artery Dis. Maio de 2023;34(3):210–5.

213. Fiolet ATL, Silvis MJM, Opstal TSJ, Bax WA, van der Horst FAL, Mosterd A, et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. PLoS One. 31 de Agosto de 2020;15(8):e0237665.

214. Räßler F, Lukács J, Elsner P. Treatment of eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) – a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 29 de Setembro de 2016;30(9):1465–79.

215. Iglesias Puzas Á, Mesa Álvarez L, Flórez Menéndez Á, Romero Yuste S, Prieto Gómez O. Wells' Syndrome Successfully Treated with Colchicine. Case Rep Dermatol. 13 de Julho de 2017;9(2):65–9.

216. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, Patruno C, Leo A, Citraro R, et al. Colchicine in Managing Skin Conditions: A Systematic Review. Pharmaceutics. 27 de Janeiro de 2022;14(2):294.

217. Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, Dalbeth N, Barclay M. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. Rheumatology. 2 de Abril de 2024;63(4):936–44.

218. Liantinioti G, Argyris AA, Protogerou AD, Vlachoyiannopoulos P. The Role of Colchicine in the Treatment of Autoinflammatory Diseases. Curr Pharm Des. 10 de Maio de 2018;24(6):690–4.

219. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Clin Ther. Novembro de 2023;45(11):1029–33.

220. Surma S, Basiak M, Romańczyk M, Filipiak KJ, Okopień B. Colchicine — From rheumatology to the new kid on the block: Coronary syndromes and COVID-19. Cardiol J. 17 de Abril de 2023;30(2):297–311.

221. Zhao C, Hao X, Cai W, Zeng LF, Zhao W, Li X. Colchicine combination therapy increases treatment tolerance in patients with arthritis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 30 de Dezembro de 2024;19(12):e0316126.

222. Bulhões FV de, Assis GE, Cazé AB, Barros-Pereira JP, Laguna GG de C, Improta-Caria AC, et al. The Action of Colchicine in Patients with Metabolic Syndrome and Obesity: Perspectives and Challenges. Metabolites. 16 de Novembro de 2024;14(11):629.

223. Trube J, Sabina M, Khanani A, Hernandez K, Khan Z, Bizanti A. Colchicine therapy in cardiovascular medicine: A literature review. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. Abril de 2025;52:100525.

224. d'Entremont MA, Poorthuis MHF, Fiolet ATL, Amarenco P, Boczar KE, Buysschaert I, et al. Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials. Eur Heart J. 7 de Julho de 2025;46(26):2564–75.

225. Diário da República n.º 168/2007 SI de 2007 08 31. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República, 1.ª série — N.º 168, 31 de agosto de 2007 [Internet]. Lisboa; 2007 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148

226. Ordem dos Farmacêuticos. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos: Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de novembro, com a redação dada pela Lei n.º 74/2023, de 18 de dezembro [Internet]. Lisboa; 2023 [citado 15 de Junho de 2025]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/estatuto_of_2024_compilado_vf_1131664084665742a5d9137.pdf

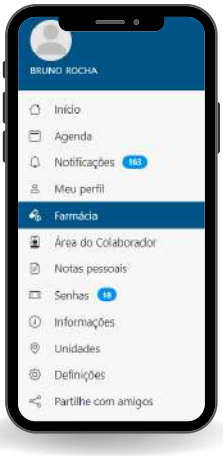
Anexos

Anexo I – Exemplo de rótulo de um medicamento manipulado



Anexo II – Poster e folheto sobre "Agendamento de medicação ao domicílio", para informação aos doentes

santo antónio
CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO



AGENDAMENTO DE MEDICAÇÃO AO DOMICÍLIO

Como proceder ao pedido?

1. Aceder à aplicação via *webapp* ou instalar a aplicação no seu telemóvel
2. Para acesso mais rápido utilize a chave móvel digital ou indique o seu contacto móvel registado no Santo António
3. Aceda à opção "Farmácia"



4. Selecionar a prescrição que pretende para realizar o pedido.



5. Pode consultar os medicamentos associados à prescrição selecionada e "Agendar"



6. Selecionar a opção pretendida "Recolha na farmácia" ou "Receção em Casa"



7. Se escolher "Recolha na Farmácia", poderá selecionar data e hora, autorizar outra pessoa para o levantamento e adicionar uma nota para o farmacêutico (se necessário). Após enviar o pedido, receberá a confirmação da reserva. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.

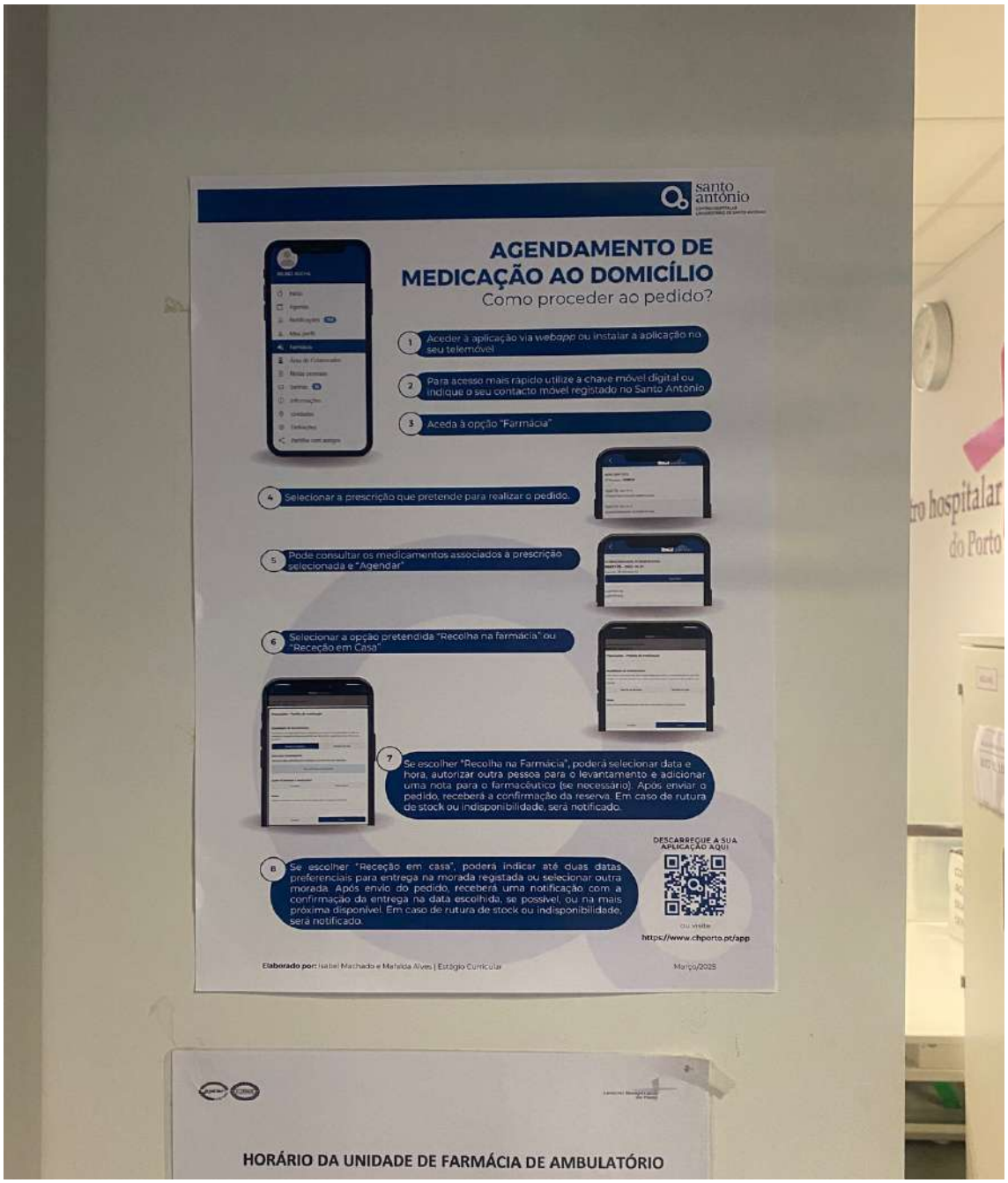
8. Se escolher "Receção em casa", poderá indicar até duas datas preferenciais para entrega na morada registada ou selecionar outra morada. Após envio do pedido, receberá uma notificação com a confirmação da entrega na data escolhida, se possível, ou na mais próxima disponível. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.

DESCARREGUE A SUA APLICAÇÃO AQUI

ou visite
https://www.chporto.pt/app

Elaborado por: Isabel Machado e Mafalda Alves | Estágio Curricular

Março/2025


santo antónio
AGENDAMENTO DE MEDICAÇÃO AO DOMICÍLIO
Como proceder ao pedido?
1 Aceder à aplicação via webapp ou instalar a aplicação no seu telemóvel
2 Para acesso mais rápido utilize a chave móvel digital ou indique o seu contacto móvel registado no Santo António
3 Aceda à opção "Farmácia"
4 Selecionar a prescrição que pretende para realizar o pedido.
5 Pode consultar os medicamentos associados à prescrição selecionada e "Agendar"
6 Selecionar a opção pretendida "Recolha na farmácia" ou "Receção em Casa"
7 Se escolher "Recolha na Farmácia", poderá selecionar data e hora, autorizar outra pessoa para o levantamento e adicionar uma nota para o farmacêutico (se necessário). Após enviar o pedido, receberá a confirmação da reserva. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.
8 Se escolher "Receção em casa", poderá indicar até duas datas preferenciais para entrega na morada registada ou selecionar outra morada. Após envio do pedido, receberá uma notificação com a confirmação da entrega na data escolhida, se possível, ou na mais próxima disponível. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.
DESCARREGUE A SUA APLICAÇÃO AQUI
ou visite
https://www.chporto.pt/app
Elaborado por: Isabel Machado e Mafalda Alves | Estágio Curricular
Março/2025
HORÁRIO DA UNIDADE DE FARMÁCIA DE AMBULATÓRIO

DESCARREGUE A SUA APLICAÇÃO AQUI

ou visite

https://www.chporto.pt/app

AGENDAMENTO DE MEDICAÇÃO AO DOMICÍLIO

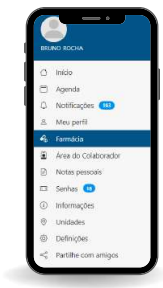
Como proceder ao pedido?

Elaborado por: Isabel Machado e Mafalda Alves | Estágio curricular

Março/2025

AGENDAMENTO DE MEDICAÇÃO AO DOMICÍLIO

Como proceder ao pedido?



1. Aceder à aplicação via *webapp* ou instale a aplicação no seu telemóvel
2. Para acesso mais rápido utilize a chave móvel digital ou indique o seu contacto móvel registado no CHP
3. Aceda à opção "Farmácia"



4. Selecionar a prescrição que pretende para realizar o pedido.



5. Pode consultar os medicamentos associados à prescrição selecionada e "Agendar"

6. Selecionar a opção pretendida "Recolha na farmácia" ou "Receção em Casa"





7. Se escolher "Recolha na Farmácia", poderá selecionar data e hora, autorizar outra pessoa para o levantamento e adicionar uma nota para o farmacêutico (se necessário). Após envio do pedido, receberá a confirmação da reserva. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.



8. Se escolher "Receção em casa", poderá indicar até duas datas preferenciais para entrega na morada registada ou selecionar outra morada. Após envio do pedido, receberá uma notificação com a confirmação da entrega na data escolhida, se possível, ou na mais próxima disponível. Em caso de rutura de stock ou indisponibilidade, será notificado.

https://www.chporto.pt/app

https://www.chporto.pt/app

Anexo III – Folheto sobre "O que é um medicamento biossimilar", para informação aos doentes

Em caso de dúvidas consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro especializado.

O QUE É UM MEDICAMENTO BIOSSIMILAR?

Seguros, Eficazes e Acessíveis

REFERÊNCIAS

[1] Infarmed. Medicamentos Biossimilares - Caraterização do Mercado - 2010 a 2020 [Internet]. Lisboa; 2021 [cited 2025 Mar 6]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Medicamentos+Biossimilares+2010+2020/ccd0b15f-a36b-b97b-6143-9de16e7af79d

[2] Comissão Europeia. O que preciso saber sobre medicamentos biossimilares - Informação para doentes. Crescimento [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 6]; Available from: http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations

[3] Infarmed. Medicamentos Biossimilares -Informação para doente. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 6]; Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

[4] U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars Basics for Patients | FDA [Internet]. Silver Spring, MD: FDA. [cited 2025 Mar 6]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilars-basics-patients

Elaborado por: Isabel Machado e Mafalda Alves | Estágio Curricular Março/2025



O que é um medicamento biossimilar?[1,2]

Um medicamento biossimilar é um medicamento biológico altamente semelhante a um outro medicamento biológico já aprovado (medicamento de referência).



"O medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência podem ser comparados a folhas de uma árvore: parecem ser iguais e servir para o mesmo efeito, mas ao microscópio observam-se diferenças muito pequenas, resultantes do facto de se basearem em processos biológicos. Contudo, os medicamentos biossimilares são submetidos a uma avaliação científica intensiva antes da sua introdução no mercado, para garantir que, apesar destas pequenas diferenças, se poder esperar que sejam tão seguros e eficazes como o medicamento de referência. [2]"

Eficácia e segurança[2,4]

Os medicamentos biossimilares passam por processos rigorosos de desenvolvimento e aprovação para garantir que são tão seguros e eficazes quanto o medicamento de referência. Fornecem os mesmos benefícios no tratamento de doenças ou condições médicas. Além disso, não se espera que causem efeitos adversos novos ou agravantes.

PERGUNTAS FREQUENTES

Um medicamento biossimilar é um genérico? [2,4]

Os medicamentos biossimilares **não** são genéricos, uma vez que os biológicos não podem ser copiados de forma exata. Como são produzidos a partir de fontes vivas, tanto os biológicos como biossimilares apresentam pequenas variações. No entanto, um medicamento biossimilar passa por rigorosos testes para garantir a mesma eficácia e segurança do medicamento de referência já aprovado.

Se já estiver a ser tratado com um medicamento biológico, posso mudar para o biossimilar? Como? [3]

A troca de um medicamento de referência por um biossimilar é possível e decidida pelo seu médico em consulta. Os Serviços Farmacêuticos do hospital, que lhe dispensam o medicamento, asseguram o controlo e registo dos medicamentos e esquemas de tratamento de cada doente.

Porquê trocar para um medicamento biossimilar? [4]

O desenvolvimento de medicamentos biológicos envolve processos complexos, dispendiosos e demorados. Os biossimilares podem melhorar o acesso dos doentes aos tratamentos, sendo menos dispendiosos para os sistemas de saúde por duas razões:

- são desenvolvidos com base nos conhecimentos científicos obtidos no desenvolvimento do medicamento de referência, sem necessidade de repetir todos os estudos clínicos;
- quando chegam ao mercado, costumam ter um preço mais baixo para competir com o original

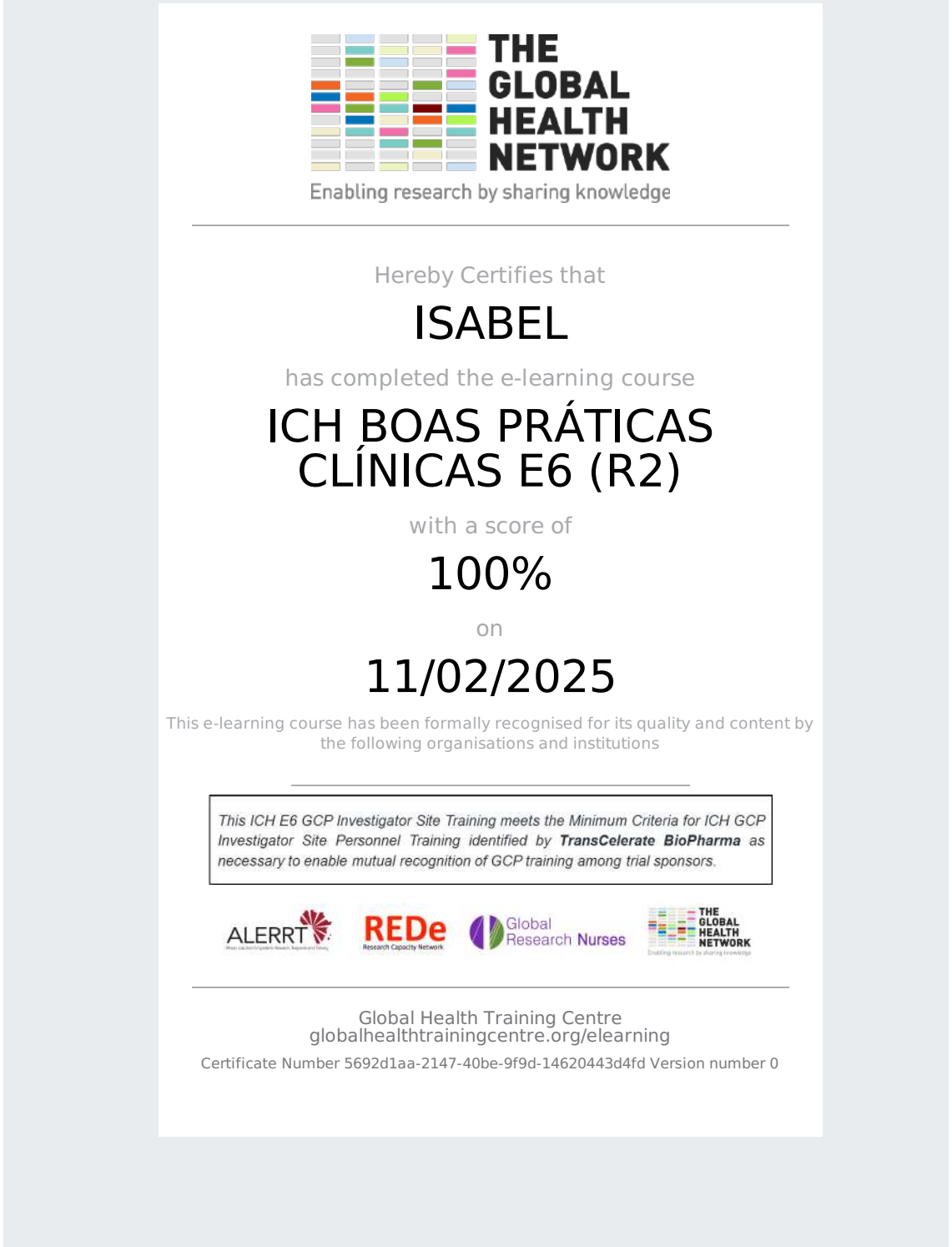
Que cuidados devo ter antes e durante o tratamento? [3]

Antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento, deve ler o folheto informativo que o acompanha e que contém informações importantes sobre o modo como deve utilizá-lo. Caso suspeite de que pode ter um efeito indesejável, este deverá ser notificado por si ou pelo seu médico ou farmacêutico, através do Portal de Notificação de Reações Adversas (RAM) disponível na página eletrónica do Infarmed: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

Anexo IV – Exemplo de Kanban



Anexo V – Certificado da formação em Boas Práticas Clínicas (ICH GCP E6 (R2))



THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

ISABEL

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

11/02/2025

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

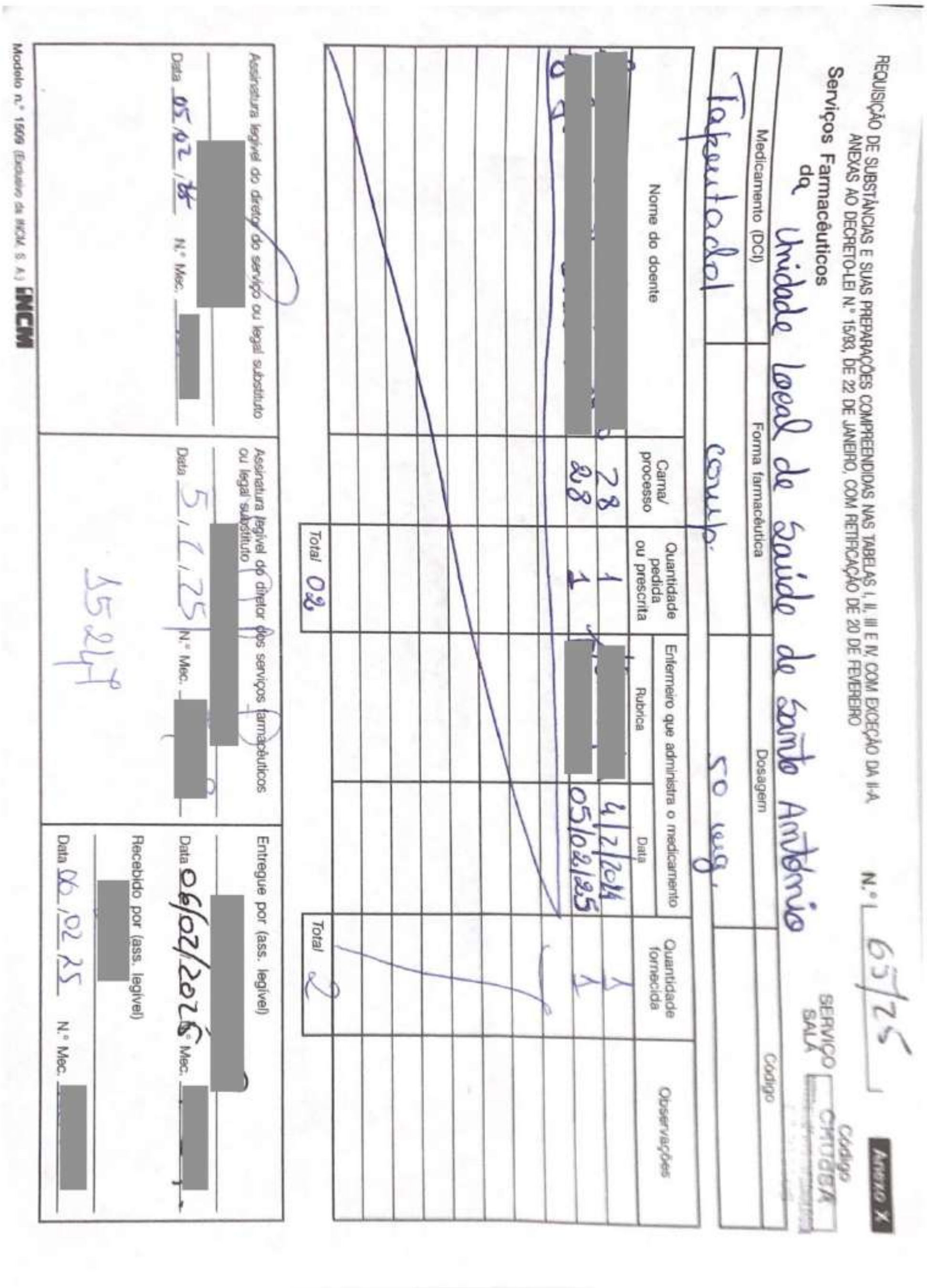
*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*

ALERRT REDe Research Capacity Network Global Research Nurses THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 5692d1aa-2147-40be-9f9d-14620443d4fd Version number 0

Anexo VI – Exemplo de Anexo X preenchido, para requisição de estupefacientes



Anexo X

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º 65/25

Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António

SERVIÇO / SALA — Código CHUdSA

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código
Tapentadol	comp.	50 mg	

Nome do doente	Cama/processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento – Rubrica	Enfermeiro que administra o medicamento – Data	Quantidade fornecida	Observações
[redacted]	28	1	[redacted]	4/2/2024	1	
[redacted]	28	1	[redacted]	05/02/25	1	
		Total 02			Total 2	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto [redacted] Data 05/02/25 N.º Mec. [redacted]

Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto [redacted] Data 5/2/25 N.º Mec. [redacted]

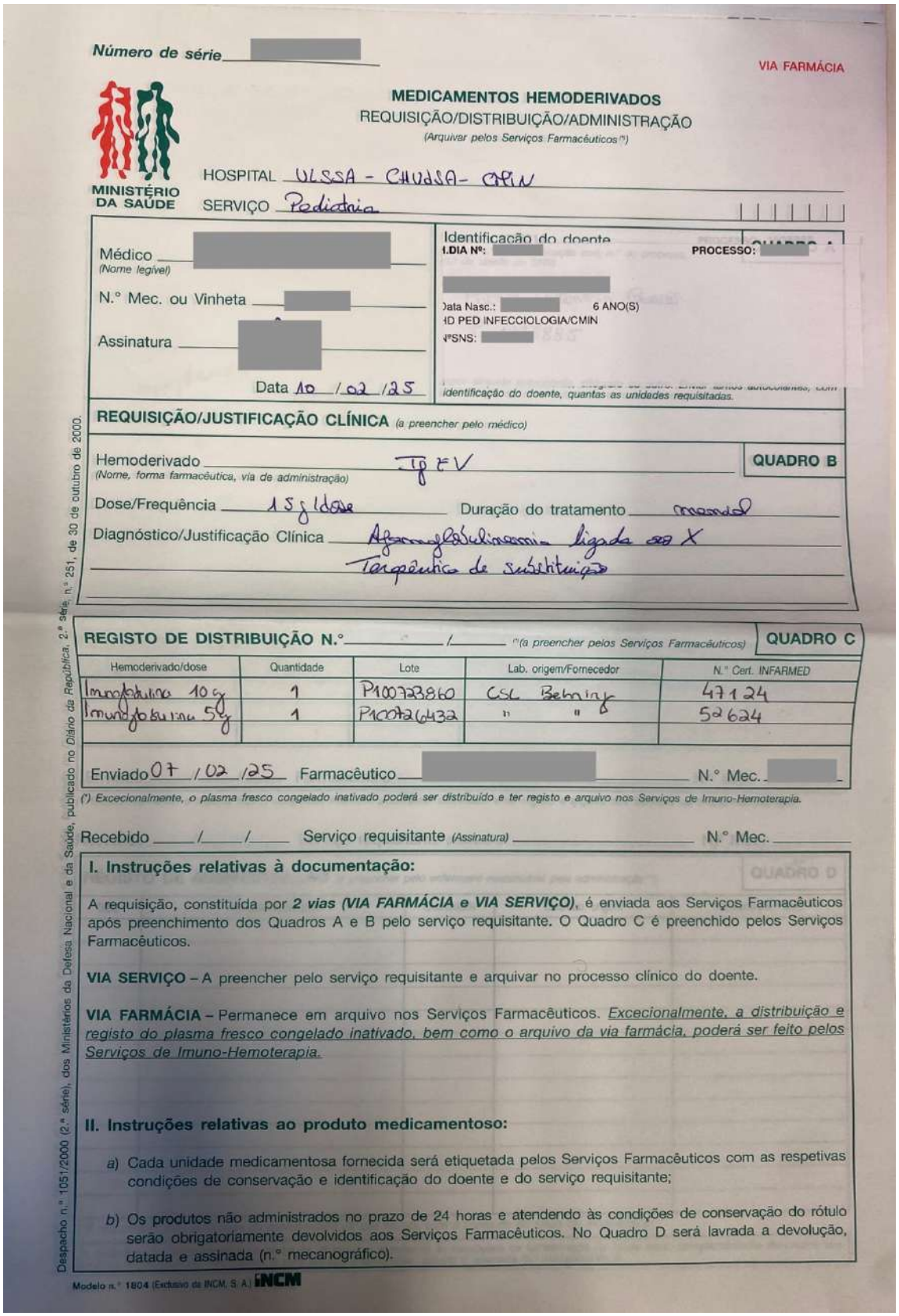
15247

Entregue por (ass. legível) [redacted] Data 06/02/2025 N.º Mec. [redacted]

Recebido por (ass. legível) [redacted] Data 06/02/25 N.º Mec. [redacted]

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S.A.) INCM

Anexo VII – Exemplo do "Modelo 1804" preenchido, para requisição de medicamentos derivados do plasma humano (hemoderivados)



Número de série [redacted]

VIA FARMÁCIA

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (*))

HOSPITAL ULSSA - CHUdSA- CMIN
SERVIÇO Pediatria

Médico [redacted]
(Nome legível)
N.º Mec. ou Vinheta [redacted]
Assinatura [redacted]
Data 10 /02 /25

Identificação do doente
I.DIA Nº: [redacted] PROCESSO: [redacted]
[redacted]
Data Nasc.: [redacted] 6 ANO(S)
4D PED INFECCIOLOGIA/CMIN
Nº SNS: [redacted]
identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado Ig EV **QUADRO B**
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)
Dose/Frequência 1 5 g/dose Duração do tratamento mensal
Diagnóstico/Justificação Clínica Agamaglobulinemia ligada ao X
Terapêutica de substituição

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____ (*)*(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Imunoglobulina 10 g	1	P100723860	CSL Behring	47124
Imunoglobulina 5g	1	P100726432	" "	52624

Enviado 07 /02 /25 Farmacêutico [redacted] N.º Mec. [redacted]

(*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por ***2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)***, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM

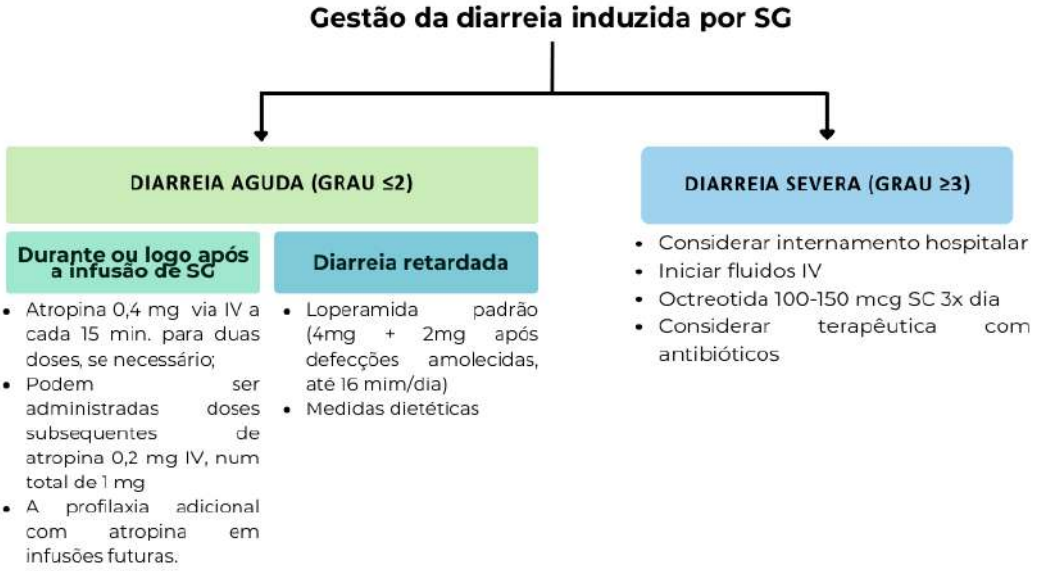
Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

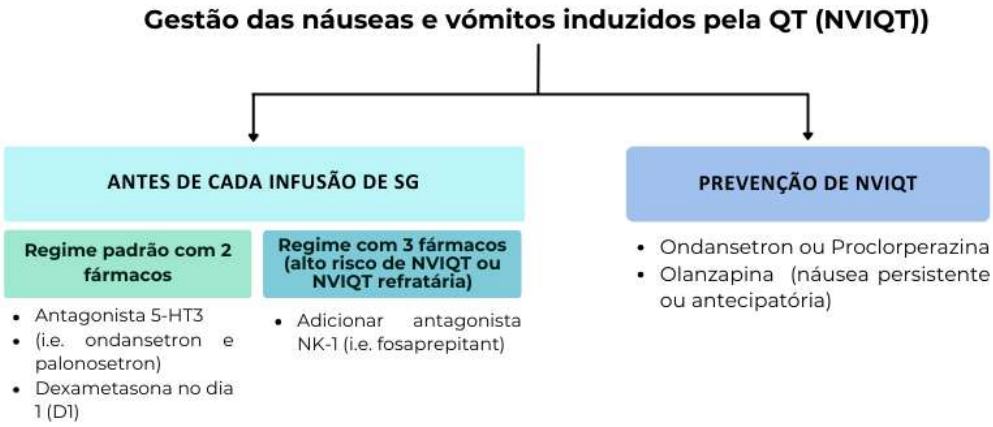
Anexo VIII – Timeline do caso clínico

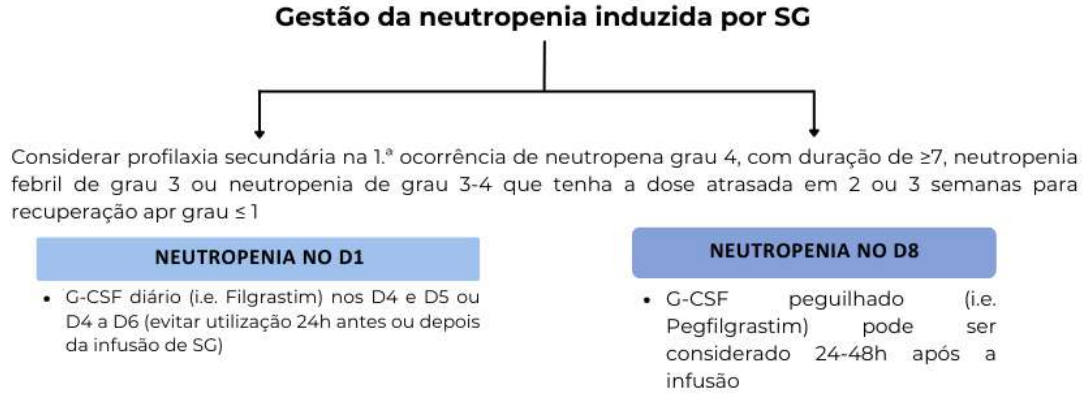
Timeline do Caso Clínico

OUT/2022	Diagnóstico de carcinoma da mama triplo negativo (CMTN) metastático (estadio cT4bN2M0). Eco/mamografia revelou nódulo de 45 mm com espessamento cutâneo e 2 adenomegalias axilares. Biópsia confirmou carcinoma invasor NST G3, RH(-), HER2(-), CK19+, Ki67 80%, com comprometimento ganglionar. Estudo genético negativo.
NOV/2022 - ABR/2023	Realizou quimioterapia (QT) neoadjuvante com Carboplatina+Paclitaxel semanal (12 ciclos), seguida de Doxorrubicina + Ciclofosfamida "dose densa" (ACdd) (4 ciclos).
MAIO/2023	Submetida a mastectomia radical modificada (MRM). Histologia confirma regressão tumoral moderada, 5 gânglios metastáticos em 11 isolados. Novo estadiamento: ypT1bN2aRO.
AGO-SET/2023	Radioterapia (RT) adjuvante.
OUT/2023	Início de QT adjuvante com Capecitabina.
JAN/2024	Recidiva pulmonar (micronódulos pulmonares). Retratamento proposto com Carboplatina e Gemcitabina devido ao intervalo livre de doença >12 meses e boa resposta anterior.
MAR/2024	Início do tratamento de 1.ª linha com Carboplatina e Gemcitabina. Reação de hipersensibilidade à Carboplatina, mantendo Gemcitabina como monoterapia. Doença estabilizada temporariamente.
JAN/2025	Reveladas metástases cerebrais, sem indicação para cirurgia → Progressão da doença (pulmonar + cerebral). Teve alta, medicada com corticoterapia (dexametasona).
FEV/2025	Pedido de autorização à CFT para uso do **Sacituzumab Govitecan** devido à progressão pulmonar e cerebral, após falha de duas linhas terapêuticas anteriores.

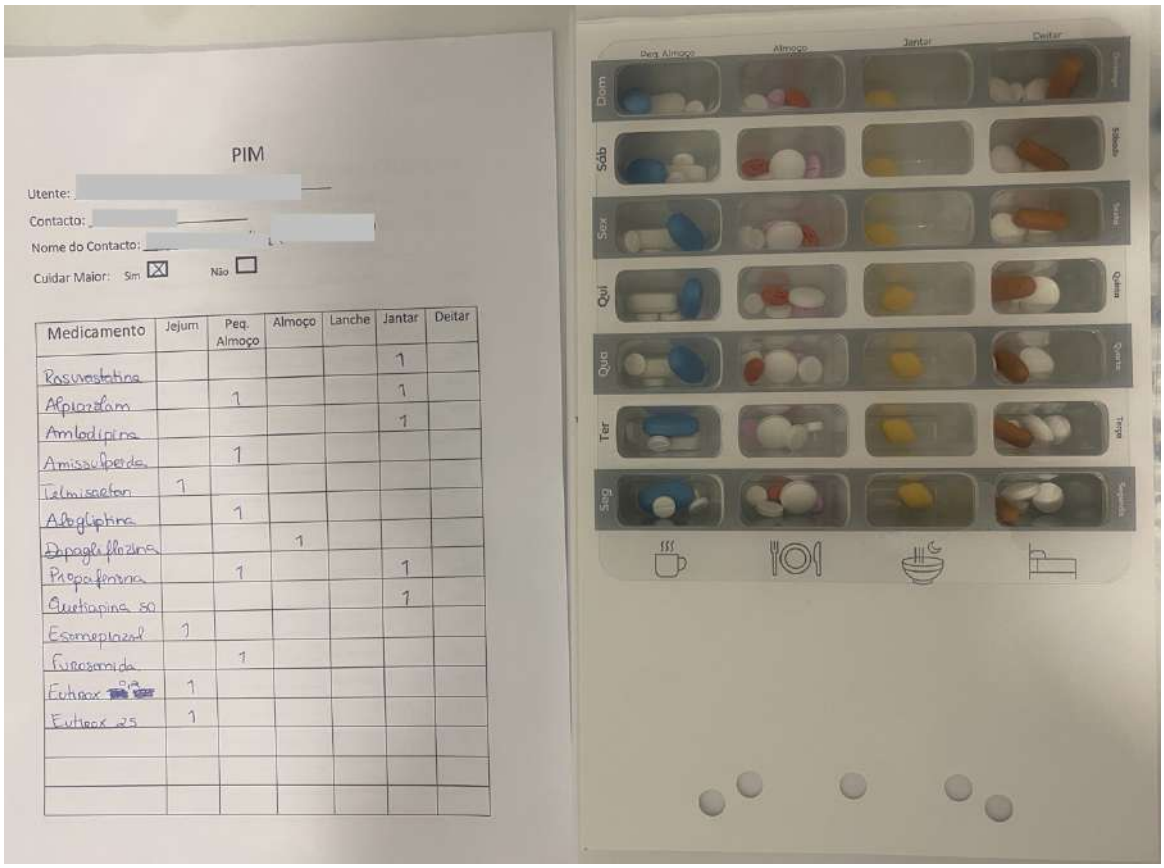
Anexo IX – Gestão de efeitos adversos do SG (adaptado de Spring L. et.al.[31])







Anexo X – Preparação Individual de Medicação



PIM

Utente: [redacted]

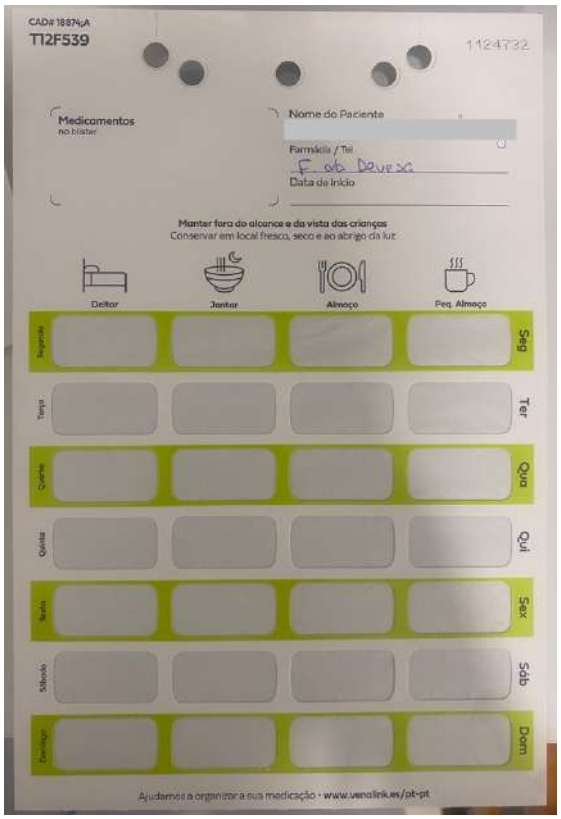
Contacto: [redacted]

Nome do Contacto: [redacted]

Cuidar Maior: Sim ☒ Não ☐

Medicamento	Jejum	Peq. Almoço	Almoço	Lanche	Jantar	Deitar
Rosuvastatina					1	
Alprazolam		1			1	
Amlodipina					1	
Amissulperide		1				
Telmisartan	1					
Alogliptina		1				
Dapagliflozina			1			
Propafenona		1			1	
Quetiapina 50					1	
Esomeprazol	1					
Furosemida		1				
Eutirox 75	1					
Eutirox 25	1					





Anexo XI – Cartões de registo de medições de parâmetros bioquímicos e PA



geral@farmaciadadevesa.pt

913 999 708 | 252 323 819

Conte connosco

MAIS SAÚDE COMEÇA COM CONHECIMENTO

Cartão de Medição de Pressão Arterial

farmácia da devesa

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

	Registo Médio dos Valores da Pressão Arterial (PA) *		
Data / Hora	**PA sistólica (mmHg)**	**PA diastólica (mmHg)**	**Frequência Cardíaca (bpm)**

Ótima	< 120 / <70 mmHg	**Normal alta**	130-139 / 85-89 mmHg
Normal	120-129 / 80-84 mmHg	**Hipertensão**	≥ 140 / ≥ 90 mmHg

*Valores obtidos pelo método SPRINT e o equipamento OMRON HEM-907, em que o doente permanece sentado confortavelmente, sem a presença do profissional de saúde. As medições iniciam-se após 5min de repouso, fazendo 1min de intervalo entre as 3 medições. No final é registado média dos valores obtidos.

65 a 79 anos	Valor alvo: <140/80 mmHg Considerar <130/80 mmHg se bem tolerado
≥ 80 anos	PA Sistólica: 140-150 mmHg Considerar alvo de 130-140 mmHg se bem tolerado

Valores baseados nas *Guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2024

Anexo XII – Divulgação da atividade "Avaliação da pele por biometria cutânea" e a sua realização, em gabinete, com o equipamento (Cutometer®, Tewameter®, Corneometer® e Colorimeter®) da marca Courage & Khazaka Eletronic GmbH





Anexo XIII – Aula sobre "Parâmetros bioquímicos – medição do colesterol total", na escola CIOR





Anexo XIV – Certificado de participação na organização das "II Jornadas de Cosmética, Saúde e Bem-estar"

CESPU
INSTITUTO POLITÉCNICO DE SAÚDE DO NORTE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DO VALE DO AVE

CERTIFICADO

Certifica-se que

Ana Isabel Sá Machado

Participou nas **II Jornadas em Cosmética, Saúde e Bem-Estar**, enquanto **membro integrante da Comissão Organizadora**. O evento decorreu no Campus Académico de Famalicão - CESPU, no dia 23 de maio de 2025.



Mestre Rui Linhares
Coordenador do Curso Técnico Superior Profissional em Estética, Cosmética e Bem-Estar

Prof.ª Doutora Marisa Machado
Coordenadora do Curso de Licenciatura em Farmácia

Anexo XV – Divulgação da atividade "Open Day – Determinação de parâmetros bioquímicos e aconselhamento"




MAIS SAÚDE COMEÇA COM CONHECIMENTO
OPEN DAY
MAIS SAÚDE COMEÇA COM CONHECIMENTO
Faça o seu check-up aqui!
Colesterol total | HDL | Triglicerídeos | Ácido Úrico | Glicemia
24 de Abril - das 8h30 às 13h
• Traga as suas últimas análises clínicas
• Faça o seu check-up com o Clini5
• Receba uma consulta com aconselhamento personalizado
OFERTA
Análise Triglicerídeos e Voucher -3€ em suplementação
MAIS SAÚDE COMEÇA COM CONHECIMENTO
Faça o seu check-up aqui!
PARA QUEM?
• Monitorização da eficácia da medicação ou suplementação
• Fadiga excessiva, distúrbios de sono e alterações cutâneas
• Alterações nos valores de colesterol, pressão arterial e glicemia
• Histórico familiar de doenças cardiovasculares
• Excesso de peso e gota
• Para prevenção e cuidado da saúde
MAIS SAÚDE COMEÇA COM CONHECIMENTO
Faça o seu check-up aqui!
Prevenir é o melhor remédio!
Viva com mais tranquilidade
Fale com a nossa equipa e saiba mais

Anexo XVI – Questionário para Avaliação da Qualidade do Sono

Género: Feminino ☐ Masculino ☐

Idade: _____

I. Qualidade do Sono (Índice da qualidade do sono de Pittsburgh - PSQI)

As seguintes perguntas são relativas aos seus **hábitos de sono**, apenas durante o **último mês**. As suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

Durante o último mês:

1. a que horas geralmente foi para a cama? _____

2. quanto tempo (em minutos) geralmente demorou a adormecer? _____

3. a que horas geralmente se levantou? _____

4. quantas horas de sono teve por noite? (Esta pode ser diferente do número de horas que ficou na cama) _____

5. com que frequência teve dificuldade para dormir porque:

A) não conseguiu adormecer em até 30 minutos

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

B) acordou a meio da noite ou de cedo demais

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

C) precisou de levantar para ir à casa de banho

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

D) não conseguiu respirar confortavelmente

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

E) tossiu ou ressonou ruidosamente

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

F) sentiu muito frio

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

G) sentiu muito calor

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

H) teve sonhos maus

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

I) sentiu dor

( ) 1 = nenhuma no último mês	( ) 2 = menos de 1x /semana	( ) 3 = 1 ou 2x /semana	( ) 4 = 3 ou 4x /semana

J) outras razões (por favor descreva): _____

( ) 1 = nenhuma no último mês	( ) 2 = menos de 1x /semana	( ) 3 = 1 ou 2x /semana	( ) 4 = 3 ou 4x /semana

6. Durante o último mês, como classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:

0 - Muito boa ☐ 1 – Boa ☐ 2 - Má ☐ 3 - Muito má ☐

7. Durante o último mês, com que frequência tomou medicamento(s) (prescrito ou por conta própria) para ajudar a dormir?

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana	( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

8. No último mês, com que frequência teve dificuldade em ficar acordado enquanto conduzia, comia ou participava numa atividade social (festa, reunião de amigos, etc)

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana	( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

9. Durante o último mês, quão problemático foi para si manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as suas atividades habituais?

0- Nenhuma dificuldade ☐ 1- Leve dificuldade ☐ 2- Dificuldade razoável ☐ 3- Grande dificuldade ☐

10. Tem algum parceiro(a), esposo(a) ou colega de quarto?

A) Não
B) Parceiro ou colega, mas noutro quarto
C) Parceiro no mesmo quarto, mas noutra cama
D) Parceiro na mesma cama

11. Se tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte com que frequência no último mês apresentou:

E) longas paragens de respiração enquanto dormia

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

F) ressonar forte

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

G) contrações ou puxões de pernas enquanto dormia

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

D) episódios de desorientação/confusão durante o sono

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana
( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

E) Outras alterações ou inquietações enquanto dorme (por favor descreva):_____

( ) 0 = nenhuma no último mês	( ) 1 = menos de 1x /semana	( ) 2 = 1 ou 2x /semana	( ) 3 = 3 ou 4x /semana

II. Severidade da Insónia (Insomnia Severity Index - ISI)

Responda às seguintes questões se considera ter algum distúrbio/problema de sono, relativamente **às últimas 2 semanas.** Em caso contrário, avance para a secção III.

Pontuação:

1. Por favor, classifique a **gravidade atual** do(s) seu(s) problema(s) de insónia:

	Nenhuma 0	Leve 1	Moderada 2	Grave 3	Muito grave 4
A) Dificuldade em adormecer					
B) Dificuldade em manter o sono					
C) Problema em acordar demasiado cedo					

2. Quão **satisfeito(a)** ou **insatisfeito(a)** está com o seu padrão de sono atual?

0 Muito satisfeito(a) ☐ 1 Satisfeito(a) ☐ 2 Moderadamente satisfeito(a) ☐ 3 Insatisfeito(a) ☐ 4 Muito insatisfeito(a) ☐

3. Até que ponto o seu problema de sono **interfere** com o seu funcionamento diário (por exemplo, fadiga diurna, capacidade de trabalhar/realizar tarefas diárias, concentração, memória, humor, etc)?

Nada 0 ☐ Um pouco 1 ☐ Moderadamente 2 ☐ Muito 3 ☐ Muitíssimo 4 ☐

4. Até que ponto acha que o seu problema de sono é **notório** e **visível** para os outros?

Nada 0 ☐ Um pouco 1 ☐ Moderadamente 2 ☐ Muito 3 ☐ Muitíssimo 4 ☐

5. Quão **preocupado(a)/angustiado(a)** está com o seu atual problema de sono?

Nada 0 ☐ Um pouco 1 ☐ Moderadamente 2 ☐ Muito 3 ☐ Muitíssimo 4 ☐

Interpretação da pontuação total:

- 0-5: Qualidade do sono considerada boa
- 5-10: Qualidade do sono considerada intermédia
- Acima de 10: Indica má qualidade do sono, podendo sugerir problemas significativos de sono que podem necessitar de atenção médica

Total:

III. Medicação e Suplementação para o Sono

1. Já procurou algum **suplemento** ou **medicamento** para melhorar o seu sono? S ☐ N ☐

1.1. Qual/Quais? (assinale todos os que se aplicam)

☐ Benzodiazepinas (ex: diazepam, alprazolam, clonazepam)
☐ Hipnótico não-benzodiazepínico (ex: zolpidem)
☐ Antidepressivos com efeito sedativo (ex: trazodona, mirtazapina, amitriptilina)
☐ Anti-histamínicos (ex: doxilamina, difenidramina, hidroxizina)
☐ Melatonina
☐ Suplementos à base de plantas (ex: passiflora, valeriana, camomila)
☐ Outro: _____

2. O que **motivou** a procura deste suplemento ou medicamento? _____

3. Onde procura **informação** sobre suplementos/medicamentos para dormir? (assinale todos os que se aplicam)

☐ Médico ☐ Farmacêutico ☐ Pesquisa na internet ☐ Redes sociais
☐ Amigos ☐ Familiares Outro: _____

4. Quem a **aconselhou** ou **orientou** a utilização do suplemento/medicamento? _____

5. Recebeu alguma **informação** sobre como usar o suplemento? S ☐ N ☐

6. Atualmente, utiliza algum suplemento ou medicamento para dormir? S ☐ N ☐

- Se sim, qual? _____

7. Há **quanto tempo** utiliza este suplemento ou medicamento? _____

8. Com que **frequência** o utiliza e como? _____

9. Considera que o suplemento/medicamento melhora a sua qualidade de sono? S ☐ N ☐

10. Notou algum efeito secundário após a utilização? S ☐ N ☐

- Se sim, descreva brevemente o(s) efeito(s) secundário(s):

_____

11. Pretende continuar a utilizar este suplemento ou medicamento? S ☐ N ☐

Anexo XVII – As sete componentes para avaliação do PSQI

Instruções para a Pontuação do PSQI

O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) contém 19 perguntas autoavaliadas e 5 perguntas avaliadas pelo parceiro ou colega de quarto (se existirem). Apenas as questões autoavaliadas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliados são combinados para formar sete pontuações "componentes", cada uma com um intervalo de 0 a 3 pontos. As sete pontuações dos componentes são então somadas para gerar uma pontuação "global", com um intervalo de 0 a 21 pontos, "0" indicando ausência de dificuldade e "21" indicando dificuldades graves em todas as áreas.

Componente 1: Qualidade subjetiva do sono

Pontuação componente 1: ____

Pontuação da Questão 6

Componente 2: Latência do sono

Pontuação componente 2: ____

Passo 1: Examine a questão 2 e atribua as pontuações da seguinte forma:

Resposta:	Pontuação Componente 2
≤ 15 min	0
16-30 min	1
31-60 min	2
> 60 min	3

Passo 2: *Pontuação da Questão 5*

Passo 3: Soma da Questão 2 e 5a

Passo 4: Atribua a pontuação do componente 2 da seguinte forma:

Soma da Q2 e 5a	Pontuação Componente 2
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Componente 3: Duração do sono

Pontuação componente 3: ____

Passo 1: Analise a questão 4 e atribua pontuações da seguinte forma:

Resposta	Pontuação Componente 3
> 7 horas	0
6-7 horas	1
5-6 horas	2
< 5 horas	3

Componente 4: Eficiência habitual do sono

Pontuação componente 4: ____

Passo 1: Resposta à questão 4

Passo 2: Calcular o número de horas passadas na cama (subtrair a questão 1 da questão 3)

Hora de acordar (Questão 3) – Hora de dormir (Questão n1) = Número de horas passadas na cama

Passo 3: *Calcule a Eficiência Habitual do Sono (HSE)*

(nº horas dormidas / nº horas passadas na cama) X 100 = HSE (%)

Passo 4: Atribua pontuações da seguinte forma:

HSE (%)	Pontuação Componente 4
> 85%	0
75-84%	1
65-74%	2
< 65%	3

Componente 5: Perturbações do sono

Pontuação componente 5: ____

Passo 1: Somar a pontuação das questões de 5b a 5j

Passo 2: Atribua a pontuação do componente 5 da seguinte forma:

Soma das questões 5b a 5j	Pontuação Componente 5
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Componente 6: Utilização de medicamentos para dormir

Pontuação componente 6: ____

Passo 1: Pontuação da Questão 7

Componente 7: Disfunção diurna

Pontuação componente 7: ____

Passo 1: Soma da pontuação da Questão 8 à Questão 9 (Q8 + Q9)

Passo 2: Atribua pontuação ao componente 7 da seguinte forma:

Soma das questões 8 a 9	Pontuação Componente 7
0	0
1 – 2	1
3 – 4	2
5 – 6	3

Pontuação global do PSQI

Soma das pontuações dos sete componentes _____

Anexo XVIII – Resultados do questionário "Avaliação da qualidade do sono"

Categoria	M±DP	Intervalo
Pontuação PSQI total	7,35 ± 4,13	0 – 21
Comp.1: Qualidade do sono subjetiva	1,39 ± 0,73	0 – 3
Comp.2: Latência do sono	1,29 ± 1,06	0 – 3
Comp.3: Duração do sono	1,03 ± 0,83	0 – 3
Comp.4: Eficiência habitual do sono	0,77 ± 0,86	0 – 3
Comp.5: Distúrbios do sono	1,24 ± 0,86	0 – 3
Comp.6: Uso de medicação para dormir	0,74 ± 1,21	0 – 3
Comp.7: Disfunção diurna	0,89 ± 0,66	0 – 3
Resultados	**n (%)**	**Intervalo**
Boa qualidade do sono	26 (41,9%)	0 – 5
Qualidade intermédia	19 (30,6%)	6 – 10
Má qualidade do sono	17 (27,4%)	> 10

Comp. = Componente; DP = desvio padrão; M = média; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

Categoria	M±DP	Intervalo
Pontuação ISI total	7,19 ± 6,15	0 – 28
Resultados	**n (%)**	**Intervalo**
Sem insónia clinicamente significativa	36 (58,1%)	0 – 7
Insónia subclínica	17 (27,4%)	8 – 14
Insónia clínica (moderada)	9 (14,5%)	15 – 21
Insónia clínica (grave)	0	22 – 28

ISI (Insomnia Severity Index); DP = desvio padrão; M = média

Categoria	n (%)
Uso de medicamentos ou suplementação	
Já usaram	29 (46,8%)
Usam atualmente	19 (30,6%)
Quais?	
Melatonina	18 (29,0%)
Suplementos à base de plantes	11 (17,74%)
Benzodiazepinas	11 (17,74%)
Antidepressivos com efeito sedativo	11 (17,74%)
Hipnóticos não-benzodiazepínicos	2 (3,22%)

Anexo XIX – Tabela comparativa de produtos com melatonina comercializados em Portugal (medicamentos e suplementos)

Nome Comercial (Laboratório)	Dose de Melatonina	Tipo de Formulação	Classificação	Indicação	Posologia	Notas
Circadin (Neurim)	2 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Medicamento	Insónia primária em ≥ 55 anos	1 cp. por dia, 1-2h antes de deitar, após refeição. Máx. 13 semanas	Evitar uso prolongado sem avaliação médica. Não fracionar
Melatonina Generis (Generis)	2 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Medicamento	Insónia primária em ≥ 55 anos	1 cp. por dia, 1-2h antes de deitar, após refeição. Máx. 13 semanas	Evitar uso prolongado sem avaliação médica. Não fracionar
Melatonina Mylan (Mylan)	2 mg	Comprimidos de libertação prolongada revestido por película	Medicamento	Insónia primária em ≥ 55 anos	1 cp. por dia, 1-2h antes de deitar, após refeição. Máx. 13 semanas	Evitar uso prolongado sem avaliação médica. Não fracionar
Melatonina Teva (Teva)	2 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Medicamento	Insónia primária em ≥ 55 anos	1 cp. por dia, 1-2h antes de deitar, após refeição. Máx. 13 semanas	Evitar uso prolongado sem avaliação médica. Não fracionar
Slenyto (Neurim)	1 mg / 5 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Medicamento	Insónia em crianças e adolescentes com PEA, doenças neurogenéticas ou PHDA	Iniciar com 1–2 mg. Ajustar até máx. 10 mg/dia. Tomar 30 a 60 min antes de deitar	Monitorização médica a cada 6 meses. Tentar interrupções periódicas
Noxarem (Basi)	3 mg / 5 mg	Comprimidos	Medicamento	*Jet lag* em adultos	3mg à chegada ao destino. Se necessário, aumentar para 5 mg. Máx. 4 dias	Não tomar antes das 20h ou após as 4h. Evitar combinação com outras doses
PharmaNord Melatonina (PharmaNord)	3 mg	Comprimidos revestidos por película	Medicamento	Jet lag em adultos	3 mg à hora de deitar. Pode aumentar para 6 mg se necessário. Máx. 5 dias	Evitar alimentos 2h antes e depois. Evitar álcool. Tomar entre 20h e 4h
Melamil (Humana)	1 mg/1mL	Solução oral	Suplemento alimentar	Adjuvante no sono de crianças >3 anos	4 gotas (1 mg melatonina) antes de deitar	Não substituir abordagem médica
Melamil Tripto (Humana)	1 mg/0,5mL	Solução oral	Suplemento alimentar	Adjuvante no sono de crianças >3 anos	0,5 mL (1mg melatonina) antes de deitar	Contém L- triptofano e vitamina B6. Sob recomendação médica
Valmel gotas (Azentis)	1mg/2 gotas	Solução oral	Suplemento alimentar	Dificuldades de adormecer e *jet lag*	2 gotas (1mg de melatonina)	Pode ser usado em crianças >3 anos, sob aconselhamento médico
ZzzQuil Natura (Vicks/P&G)	1 mg	Gomas	Suplemento alimentar	Dificuldade em adormecer	1 goma, 30 min antes de deitar	Contém extratos vegetais. Evitar uso prolongado sem orientação
Aquilea Sono Fort (Uriach)	1,95 mg	Comprimidos de libertação combinada	Suplemento alimentar	Dificuldades em adormecer e manter o sono	1 cp. 40-60 min antes de deitar	3 camadas. Pode interagir com sedativos. Evitar álcool
DormiNatur Gummies (Esteve)	1 mg	Gomas	Suplemento alimentar	Dificuldades de adormecer e *jet lag*	1 goma, 30 min antes de deitar	FLI. Contém vitamina B6
DormiNatur Melatonina Forte (Esteve)	1,85 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Suplemento alimentar	Dificuldades de adormecer e manter o sono	1 cp., 30 min antes de deitar	FLP. Contém extratos vegetais. Evitar álcool
Aquilea Sono Express (Uriach)	1,98 mg	Spray sublingual	Suplemento alimentar	*Jet lag* e sono ocasional	1 pulverização antes de deitar	Absorção rápida. Não recomendado uso contínuo
ZzzQuil Natura Spray (Vicks/P&G)	1 – 1,5 mg	Spray sublingual	Suplemento alimentar	Dificuldades de adormecer e *jet lag*	4-6 pulverizações (1mg - 1,5mg de melatonina) na boca 30 minutos antes de dormir	Absorção rápida. Não recomendado uso contínuo

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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