U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruna da Silva Maia

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Bruna da Silva Maia

Farmácia da Misericórdia de Braga
Março a Junho de 2025

Hospital Trofa Saúde Braga Centro
Julho a Agosto de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Margarida Costa
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ângela Daniela Marques da Ponte

Setembro 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, 30 de setembro de 2025

Bruna da Silva Maia

Resumo

O presente relatório expõe as atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, realizado entre março e agosto de 2025 na Farmácia da Misericórdia de Braga e nos serviços farmacêuticos do Hospital Privado de Braga Centro.

As componentes comunitária e hospitalar são acompanhadas de uma breve contextualização, seguido de um cronograma com as atividades desenvolvidas. No âmbito de cada componente, foram selecionadas três atividades principais, concebidas para evidenciar a aplicação de conhecimentos científicos e a necessidade de atualização de conhecimento.

Na farmácia comunitária as atividades desenvolvidas foram: uso do colírio de atropina no controlo da miopia em crianças; considerações sobre a suplementação com melatonina em crianças: eficácia, segurança e recomendações; e aconselhamento na cessação tabágica com ajuda da vareniclina. Na farmácia hospitalar, as três atividades realizadas foram: avaliação do teor de sódio e a sua relevância clínica numa formulação de paracetamol intravenoso; relevância da via de administração na eficácia do misoprostol na interrupção medicamentosa da gravidez; e metotrexato na artrite reumatoide - importância da suplementação com ácido fólico.

Foram ainda desenvolvidos dois temas de aprofundamento científico no contexto da farmácia comunitária: estimulação ovárica controlada nas técnicas de reprodução assistida e alterações dermatológicas no envelhecimento e abordagens cosméticas. O primeiro tema foi apresentado em formação interna à equipa da farmácia comunitária.

Em suma, o relatório documenta as experiências e pesquisas bibliográficas realizadas, evidenciando a consolidação de competências técnico-científicas essenciais à prática farmacêutica.

Agradecimentos

Chego agora ao final de uma etapa marcante na minha vida e no início de uma nova. Quero aproveitar para agradecer a todos os que fizeram parte deste percurso, e tornaram estes últimos cinco anos numa das melhores fases da minha vida.

Aos meus pais, que me apoiaram em todas as decisões, mesmo quando escolhi estudar numa cidade longe de casa. Obrigada por ouvirem todos os meus desabafos e pelas palavras de motivação sempre que pensei que não conseguia. Devo a vocês esta conquista.

Às minhas amigas que conheci na faculdade, Beatriz Silva e Beatriz Carvalho, que transformaram o Porto na minha segunda casa e fizeram desta experiência algo inesquecível. Obrigada pela companheirismo, pelas conversas e desabafos e por todos os momentos que levarei comigo. Foram certamente das melhores coisas que a faculdade me trouxe.

À Cristiana e à Gabriela, que estiveram sempre prontas com um conselho ou uma palavra amiga. Aos almoços partilhados, às conversas madrugada dentro e ao apoio nas épocas de exame mais difíceis, tornaram tudo mais leve. Sou muito grata pela vossa amizade.

À minha família, em especial à minha avó e tia Tere, pelo carinho constante e pelo orgulho que sempre demonstraram em mim.

Às minhas amigas de infância, Sara e Juca, por nunca deixarem que a distância mudasse a nossa ligação, pela amizade genuína e pela capacidade de, em qualquer reencontro, parecer que nunca estivemos afastadas.

Às minhas primas, Helena e Guida, pelo apoio em todos os momentos.

À equipa da Farmácia da Misericórdia de Braga e à Dr. Ana Margarida Costa, que me ensinaram muito em relação ao papel de um farmacêutico e me acompanharam num período de novidade e aprendizagem. Graças a vocês encontro-me mais próxima de me tornar a farmacêutica que desejo ser.

Por fim, à Faculdade de Farmácia do Porto, ao Professor Doutor Carlos Afonso e a todo o corpo docente, que contribuíram de forma decisiva para a minha formação e para o futuro que agora começo a construir.

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 Comunitária **1**

1-Contextualização do estágio curricular 1

2-Cronograma e sua explicação 1

3-Exemplo de atividades desenvolvidas 3

Atividade 1: O papel da atropina no controlo da miopia em crianças 3

Atividade 2: Considerações sobre a suplementação com melatonina em crianças: eficácia, segurança e recomendações 5

Atividade 3: Aconselhamento na cessação tabágica com com ajuda da vareniclina 6

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar **8**

1-Contextualização do estágio curricular 8

2-Cronograma e sua explicação 8

3-Exemplo de atividades desenvolvidas 10

Atividade 1: Avaliação do teor de sódio e a sua relevância clínica numa formulação de paracetamol para perfusão intravenosa 10

Atividade 2: Relevância da via de administração na eficácia do misoprostol na interrupção medicamentosa da gravidez 11

Atividade 3: Metotrexato na artrite reumatoide - importância da suplementação com ácido fólico 13

Parte 2 – Temas de desenvolvimento **15**

Tema 1 – Estimulação ovárica controlada nas técnicas de reprodução assistida (TRA) 15

Tema 2 – Alterações dermatológicas no envelhecimento e abordagens cosméticas 25

Conclusão global **35**

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária. 2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar. 9
Tabela 3 – Estimuladores dos folículos ováricos aprovados para estimulação ovárica em TRA 18
Tabela 4 – Resumo das principais características clínicas, biomarcadores e protocolos associados à baixa e alta resposta ovárica 22

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do protocolo de estimulação com agonista longo 23
Figura 2 - Diagrama do protocolo de estimulação com agonista curto 24
Figura 3 - Esquema do protocolo de estimulação com antagonista 25

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AH - Ácido hialurónico

AHA - α-hidroxiácidos

AP-1 - Proteína ativadora-1

APC - Células apresentadoras de antigénios

AR - Artrite reumatoide

ATRA - Ácido trans-retinoico

CFA - Contagem de folículos antrais

CRABP2 - Proteína de ligação ao ácido retinoico celular 2

CRBP1 - Proteína de ligação ao retinol 1

DHFR - Enzima dihidrofolato redutase

DIDDU - Distribuição individual diária em dose unitária

ESHRE - Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia

FABP5 - Proteína ligante de ácidos gordos 5

FIV - Fertilização in vitro

FSH - Hormona folículo-estimulante

GMH - Gonadotropinas menopáusicas humanas

GnRH - Hormona libertadora de gonadotropinas

HAM - Hormona anti-müllerian

hCG - Hormona gonadotropina coriónica

HIF-1α - Fator induzível por hipoxia-1α

HPBC - Hospital Privado de Braga Centro

IPSA - Associação internacional de sono pediátrico

IUI - Inseminação intrauterina

LH - Hormona luteinizante

MMP - Metaloproteinases da matriz

NF-kB - Fator nuclear-kB

OMS - Organização Mundial da Saúde

PIM - Preparação individualizada de medicação

RAR - Recetor do ácido retinoico

RBP4 - Proteína de ligação ao retinol 4

ROS - Espécies reativas de oxigénio

RXR - Recetor X do retinoide

SHO - Síndrome de hiperestimulação do ovário

TEWL - Perda transepidérmica de água

TRA - Técnicas de reprodução assistida

VEFG - Fator de crescimento do endotélio vascular

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia da Misericórdia de Braga e decorreu desde o início do mês de março até ao final do mês de junho, cumprindo o horário das 10h30 às 19h, incluindo uma hora e meia de almoço.

A Farmácia da Misericórdia de Braga está situada no centro da cidade e o seu horário de funcionamento é das 8h30 às 20h, de segunda a sexta-feira, e das 9h às 13h aos sábados, encontrando-se encerrada aos domingos e feriados. A maioria dos clientes são clientes habituais, maioritariamente idosos e com medicação crónica. Devido à sua localização central, é também frequente o atendimento a turistas, especialmente nos meses de verão.

A farmácia fornece diversos serviços: preparação individualizada de medicação (PIM); laboratório de medicamentos manipulados; entregas ao domicílio de medicamentos; determinação de parâmetros bioquímicos (glicemia e colesterol total); determinação da pressão arterial, peso e altura; administração de vacinas e injetáveis; e recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora do prazo de validade, através do VALORMED.

A equipa da farmácia é constituída por 13 farmacêuticos e técnicos de farmácia e encontra-se sob a direção técnica da Dra. Ângela Daniela Marques da Ponte, que acompanhou também o meu estágio como monitora.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 1 apresenta as atividades realizadas ao longo do estágio, iniciando-se com as atividades em *backoffice*, nomeadamente o armazenamento de produtos farmacêuticos e a receção e verificação de encomendas. Desta forma, fui capaz de me ambientar com o sistema Sifarma e a organização interna da farmácia. Ainda no mês de março realizei a determinação de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial, marcando o meu primeiro contacto direto com os utentes. Nesse mesmo mês, conheci o laboratório da farmácia, onde participei na produção de medicamentos, como as cápsulas de minoxidil, um dos medicamentos manipulados mais vendidos na farmácia, e adquiri conhecimentos sobre outros medicamentos manipulados habitualmente.

No início de abril, a diversidade de atendimentos observados permitiu-me aprender as abordagens ideais no atendimento ao público. Pouco tempo depois, comecei a realizar atendimentos ao balcão sob supervisão, evoluindo rapidamente para o atendimento autónomo.

No final do estágio, tive oportunidade de participar no processo de PIM, através da utilização de uma máquina de acondicionamento automático. Adicionalmente, observei como a terapêutica é registada no sistema e como são efetuadas as alterações na medicação prevista, organizada por lares e utentes externos.

Ao longo do estágio assisti diversas formações que me permitiram aprofundar o conhecimento sobre os medicamentos não sujeitos a receita médica e os produtos de dermocosmética, facilitando a escolha adequada dos produtos farmacêuticos durante o aconselhamento aos utentes.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

	Março	**Abril**	**Maio**	**Junho**
Armazenamento de produtos farmacêuticos	x	x	x	x
Receção e verificação de encomendas	x			
Encomendas instantâneas		x	x	x
Gestão de prazos de validade		x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos	x	x	x	x
Manipulação de medicamentos	x			x
Atendimento ao balcão com supervisão		x		
Atendimento ao balcão autónomo		x	x	x
Preparação individualizada da medicação				x
Formações assistidas	x	x	x	x

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: O papel da atropina no controlo da miopia em crianças

No decorrer do estágio, verifiquei que um dos manipulados farmacêuticos mais solicitados era o colírio de atropina, obtido por diluição a partir do atropocil® 1%, para que seja adequado para crianças. O seu uso *off-label* para o controlo da miopia despertou o meu interesse em entender melhor a fisiopatologia da miopia e a evidência científica que sustenta esta aplicação terapêutica.

O uso de atropina no controlo da miopia tem sido extensivamente estudado como uma das intervenções farmacológicas mais eficazes para retardar a progressão da miopia em crianças.[1] Na miopia, a luz de objetivos distantes converge antes de alcançar a retina, resultando na projeção de uma imagem desfocada. Este fenómeno ocorre devido a um aumento excessivo do comprimento axial do olho, que conduz ao aprofundamento da câmara vítrea.[2] Adicionalmente, observam-se alterações oculares, tais como o afinamento da esclera e da coroide e o estiramento da retina.[3]

O crescimento axial do olho e as alterações oculares associadas resultam da remodelação da esclera, caracterizada por uma rápida degradação e por uma síntese reduzida das suas fibras de colagénio.[3, 4] A principal hipótese para esta remodelação é a hipoxia escleral. Esta pode resultar de estímulos visuais associados à miopia, como o foco prolongado em objetos próximos, que induzem efeitos acomodativos e estão relacionados com alterações transitórias na perfusão na coroide. Além disso, o afinamento da esclera e da coroide, associado ao crescimento axial, também compromete o normal fluxo sanguíneo.[3, 4] Assim, haverá um menor fornecimento de oxigénio e nutrientes à esclera, levando a um aumento do fator induzível por hipoxia-1α (HIF-1α). Em consequência, observa-se uma alteração na estrutura das fibras de colagénio, contribuindo para o afinamento da esclera.[4]

Geralmente, a miopia tem início na infância e a sua evolução tende a estabilizar com o fim da adolescência.[2] No entanto, quando surge precocemente, está associado a uma progressão mais acentuada e a um risco aumentado de patologias oculares graves, como glaucoma, catarata e maculopatia miópica.[5] Assim, a prevenção da miopia é essencial.

Atualmente, o controlo da miopia em crianças baseia-se na prescrição de óculos com lentes negativas, no uso de agentes farmacológicos, como a atropina, e em recomendações comportamentais, tais como o aumento de atividades ao ar livre e consequente redução do tempo dedicado a trabalho e/ou estudo.[1]

A atropina é um alcaloide natural com propriedades antimuscarínicas, atuando como um antagonista competitivo da acetilcolina, um neurotransmissor parassimpático com um papel importante no desenvolvimento da retina e na regulação do crescimento

ocular.[1, 2] Por este motivo, é utilizado como agente midriático e cicloplégico em situações de inflamação ocular.[6] Em concentrações baixas, é utilizado *off-label* no tratamento da miopia, tendo demonstrado eficácia consistente.[2]

O mecanismo de ação subjacente ao controlo da miopia não se encontra totalmente esclarecido, embora a literatura sugira o envolvimento de processos na retina, na esclera e na coroide.[1, 3] Ao nível das células amácrinas da retina, evidências indicam que a atropina promove a libertação de dopamina, através do bloqueio dos recetores muscarínicos, sobretudo M1 e M4. Este neurotransmissor, implicado na regulação do crescimento ocular, contribui para a inibição do crescimento axial do olho.[1] Além disso, a atropina contribui para a melhoria na microcirculação, favorecendo a oxigenação esclera e prevenindo a hipoxia escleral, um fator associado à evolução da miopia.[3] Por fim, acredita-se que a atropina interage com os fibroblastos da esclera, influenciando a remodelação da matriz extracelular.[1, 3]

A eficácia da atropina depende diretamente da concentração utilizada, o que tem motivado o debate em torno da concentração ideal.[7] Ainda que concentrações mais altas de atropina, como 1% e 0,5%, demonstrem eficácia superior na redução da taxa de evolução da miopia, são frequentemente acompanhadas por efeitos adversos mais pronunciados, incluindo a midríase, fotofobia e cicloplegia, resultantes do bloqueio da acomodação.[1, 7] Além disso, as concentrações elevadas estão associadas a um maior risco de efeito *rebound*, caracterizado pela aceleração da evolução da miopia após a suspensão do tratamento. Para reduzir os efeitos adversos e manter mínimo o efeito *rebound*, recorrem-se a concentrações mais baixas, desde 0,01% a 0,05%, que permitem um melhor equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade, pelo que são as mais utilizadas clinicamente.[1]

Em síntese, o uso de atropina tópica demonstra ser uma estratégia eficaz para retardar a progressão da miopia em crianças. A baixa concentração de atropina (0,01%) surge como uma opção promissora devido ao seu perfil de segurança favorável, eficácia sustentada a longo prazo e menor efeito de *rebound*, sendo considerado pela comunidade científica como a concentração com o melhor equilíbrio risco-benefício.[7] No entanto, a investigação continua para determinar a concentração ideal de atropina, os mecanismos de ação exatos e a duração ideal de tratamento.[5, 7]

Por fim, esta atividade permitiu compreender o mecanismo de ação da atropina e o seu uso *off-label* no controlo da miopia, contribuindo para fornecer informações cientificamente fundamentadas durante dispensa do manipulado.

Atividade 2: Considerações sobre a suplementação com melatonina em crianças: eficácia, segurança e recomendações

O uso de suplementos com melatonina em idade pediátrica tem sido alvo de debate, impulsionado pelos alertas de especialistas relativamente aos potenciais riscos do seu uso não supervisionado, em especial quanto ao impacto no desenvolvimento pubertário. Adicionalmente, por estes serem produtos de venda livre e, portanto, de fácil acesso, motivou-me a explorar mais a fundo a literatura científica sobre a segurança e os efeitos a longo prazo do uso de melatonina na população pediátrica.

Produzida pela glândula pineal, a melatonina é uma hormona essencial na regulação do ciclo sono-vigília e do ritmo circadiano. A sua síntese é estimulada pela ausência de luz e inibida pela exposição à mesma, sendo regulada pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo.[8, 9] A melatonina exógena exerce efeitos distintos conforme a dose e o horário da administração. Quando utilizada próximo da hora de dormir e em doses entre 3 a 5 mg, promove o sono devido ao seu efeito sedativo ligeiro. Por outro lado, em doses mais baixas (0,1 a 0,5 mg), tomadas algumas horas antes, contribui para a antecipação do início do sono.[10]

Os suplementos de melatonina, na generalidade, correspondem a formulações de libertação imediata, destinadas à indução do sono, devido ao seu tempo de semivida curto. Em contraste, as formulações de libertação prolongada demonstram eficácia tanto no início quanto na manutenção do sono, e estão indicadas no tratamento de insónia em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento.[10, 11]

Diversos ensaios clínicos avaliaram a administração de melatonina em crianças neurotípicas com insónia crónica ou transtorno do ritmo circadiano, utilizando doses entre 0,5 e 5 mg. Na sua maioria, identificaram uma redução no tempo até ao início do sono, um aumento da duração do sono e um adiantamento da hora de adormecer.[10] Relativamente a efeitos adversos, a maioria é ligeira, incluindo cefaleia, sonolência e sintomas comportamentais como hiperatividade, agitação e irritabilidade. [12]

No entanto, estudos recentes alertam para possíveis riscos do uso de melatonina em crianças, sobretudo no que se refere aos seus efeitos a longo prazo e à ausência de diretrizes claras relativamente à dosagem apropriada.[10, 12] A principal preocupação prende-se com a possibilidade de o uso prolongado da melatonina poder influenciar o início da puberdade. Este risco é sustentado pelo facto de os níveis fisiológicos de melatonina observados durante a noite serem mais elevados em crianças pequenas, diminuindo progressivamente até à adolescência.[13]

Em modelos animais, nomeadamente em ratos fêmea, demonstrou-se que a melatonina atua ao nível do hipotálamo, inibindo a libertação da hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH) e, consequentemente, a secreção das gonadotropinas, o que pode

afetar o início da puberdade.[14] Assim, sugere-se que a redução fisiológica dos níveis de melatonina esteja associada ao início da puberdade e, que a administração prolongada possa, potencialmente, interferir com o desenvolvimento pubertário.[13, 15] Contudo, a evidência em humanos permanece limitada e com dados conflituantes, sendo necessários mais estudos longitudinais que avaliam o uso de melatonina no desenvolvimento infantil.[10]

Diante destas preocupações e falta de evidência, ficou clara a necessidade de orientações relativamente ao uso da melatonina em crianças. Assim, a Associação Internacional de Sono Pediátrico (IPSA) recomenda que o seu uso deve restringir-se ao tratamento de insónia crónica ou distúrbios do ritmo circadiano, pelo menor tempo possível, e nunca para melhorar o sono de crianças sem qualquer problema relacionado com o sono. Por fim, é recomendada a utilização da menor dose possível correspondente a 0,5 mg, e as doses máximas variam conforme a idade, sendo de 1 mg para crianças de 2 a 3 anos, 2 mg para 4 a 5 anos, 3 mg para 6 a 10 anos e até 5 mg para maiores de 10 anos e adolescentes.[16]

As recomendações da IPSA estão alinhadas com o Parecer do Infarmed de 2016 que estabelece as condições para a sua utilização segura e responsável. Neste parecer foi delimitado que "a DGAV só aceitará notificações de suplementos alimentares contendo melatonina, com teores que correspondam a tomas diárias iguais ou inferiores a 1 mg e não se destinem a crianças".[17] Em linha com o parecer emitido, a Ordem dos Farmacêuticos reforça que os farmacêuticos devem orientar os pais quanto ao uso responsável dos suplementos contendo melatonina, salientando que estes não são adequados para o tratamento de insónia nas crianças.[18]

Em suma, o uso de melatonina em crianças deve ser sempre sob a orientação de um profissional de saúde, respeitando as doses recomendadas e limitando o seu uso a condições como insónia crónica e distúrbios do ritmo circadiano. [16] Devido à falta de dados em relação à sua segurança a longo prazo, as recomendações estabelecidas pelo Infarmed e pela IPSA devem ser seguidas para garantir o uso seguro e responsável. Além disso, os farmacêuticos desempenham um papel crucial na consciencialização dos cuidadores sobre os riscos associados ao uso de melatonina em crianças.

Atividade 3: Aconselhamento na cessação tabágica com ajuda da vareniclina

Durante um atendimento na farmácia, relacionado com a aquisição da medicação habitual, o utente referiu que já havia tentado deixar de fumar, tendo inclusive prescrição médica para o uso do fármaco vareniclina. Contudo, relatou que, na tentativa anterior, interrompeu o tratamento apenas cinco dias após o início, não tendo conseguido dar continuidade à terapêutica. Acrescentou ainda que somente conseguia suspender temporariamente o consumo de tabaco quando recorria às gomas de nicotina. Apesar

dessas dificuldades, manteve o desejo de cessar o uso de tabaco, referindo, contudo, sentir uma ansiedade intensa quando tentava fazê-lo. Por este motivo, decidi aprofundar a abordagem, esclarecendo o papel do medicamento no processo de cessação, o esquema terapêutico recomendado, bem como a possibilidade de recorrer a uma cessação gradual.

A vareniclina liga-se aos recetores nicotínicos neuronais α4β2 da acetilcolina, onde atua como agonista parcial, com menor eficácia do que a nicotina. Esta ação permite atenuar os sintomas de abstinência e o desejo de fumar. Ao ocupar estes recetores, com afinidade superior, bloqueia a ligação da nicotina, funcionando como um antagonista competitivo.[19] Deste modo, previne a estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico, responsável pela sensação de recompensa e pelo reforço comportamental associado ao consumo de tabaco.[20]

O tratamento com vareniclina deve iniciar-se uma a duas semanas antes da data escolhida para deixar de fumar, permitindo alcançar níveis séricos estáveis e eficazes, garantindo a ocupação adequada dos recetores nicotínicos.[21, 22] O tratamento deve ter uma duração de doze semanas, sendo que a dose é aumentada gradualmente: 0,5 mg por dia durante os primeiros três dias, seguido de 0,5 mg duas vezes por dia nos quatro dias seguintes e, a partir do oitavo dia, 1 mg duas vezes por dia até ao final do tratamento.[19] Durante a fase inicial do tratamento, poderá ser benéfico associar a terapêutica de substituição nicotínica, nomeadamente as gomas de nicotina, como suporte adicional para lidar com os sintomas de abstinência.[23]

Tendo em conta a informação reunida e após consulta com a equipa da farmácia, foi recomendado à utente que voltasse a tentar a cessação tabágica com recurso à vareniclina, mas desta vez com apoio adicional durante as duas primeiras semanas de tratamento. Definida a data para cessar o tabagismo, sugeriu-se uma redução gradual no número de cigarros durante a primeira semana e, na segunda semana, caso ainda sentisse necessidade, o recurso às gomas de nicotina, também gradualmente descontinuadas até ao dia da cessação. Posteriormente, deveria manter o tratamento com vareniclina até à 12.ª semana. Semanas depois, o utente regressou à farmácia e relatou que seguiu as orientações fornecidas e mantém o tratamento com vareniclina, sem apresentar nenhum desejo de fumar.

Esta experiência reforça que a cessação tabágica vai muito além da prescrição do medicamento, exigindo uma abordagem que considere as dificuldades e motivações de cada utente. Como farmacêuticos, devemos educar sobre o uso correto do medicamento para promover a adesão ao tratamento e recomendar estratégias que facilitem o abandono do tabaco.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado de Braga Centro (HPBC) e, decorreu entre os meses de julho e agosto, no horário das 9h às 17h, incluindo uma pausa de uma hora para almoço.

Os Serviços Farmacêuticos do HPBC encontram-se abertos das 9h às 18h, de segunda a sexta, sendo responsáveis pela disponibilização de medicamentos e produtos de saúde a todos os serviços hospitalares. O hospital localiza-se no centro da cidade, e a sua afluência varia consoante a época do ano, sendo mais elevada nos meses de inverno devido à maior incidência de infeções respiratórias.

No grupo Trofa Saúde, os serviços farmacêuticos são coordenados pela farmácia central, que é responsável pela gestão do stock de medicamentos e produtos de saúde, bem como pela sua distribuição pelos hospitais do grupo.

No HPBC, os serviços farmacêuticos estão sob a responsabilidade técnica da Dra. Ana Margarida Costa, assumindo a coordenação e gestão de todas as atividades inerentes ao seu funcionamento.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 2 apresenta as atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia hospitalar. O estágio iniciou-se com a apresentação da farmácia e da sua organização interna. Ao longo dos dias, acompanhei o funcionamento diário do serviço, pelo que as diferentes atividades foram introduzidas progressivamente. O meu primeiro contacto com as práticas do serviço foi a verificação do registo de levantamento de medicação.

Como os serviços farmacêuticos funcionam das 9h às 18h, de segunda a sexta, quando necessário é possível proceder ao levantamento de medicações fora do horário regular, desde que acompanhado por um membro da manutenção. Nestes casos, é obrigatório o registo da sua saída para que, posteriormente, se proceda à transferência do stock e ao débito da medicação ao utente a quem se destina.

Diariamente realiza-se a validação de prescrições médicas, processo que pude acompanhar detalhadamente. O grupo Trofa Saúde utiliza o sistema THOM, que permite aceder aos dados clínicos dos pacientes, incluindo as notas de enfermagem e registos médicos, essenciais para compreender o estado de saúde e a terapêutica prescrita.

Posteriormente, são gerados os mapas da dose unitária, que apresentam o regime terapêutico diário e servem de base à preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). A medicação é organizada em gavetas individuais para cada doente,

separada em períodos de manhã, tarde e noite, assegurando a terapêutica correspondente a 24 horas.

O serviço de internamento distribui-se por dois pisos. O segundo piso acolhe doentes crónicos provenientes do Hospital de Braga, no âmbito de um acordo que disponibiliza camas a utentes em espera para integrar a Rede Nacional de Cuidados Continuados. Como se trata de doentes com medicação crónica e com poucas alterações, é possível realizar a preparação de malas de medicação para dois dias, otimizando o processo. Ainda assim, é necessário gerar diariamente um mapa de alterações, garantindo a correção das terapêuticas previamente organizadas. O terceiro piso corresponde ao internamento de curta duração, maioritariamente associado a cirurgias, pelo que a preparação da medicação é feita diariamente.

Paralelamente, são diariamente recebidos pedidos dos diferentes serviços hospitalares para reposição de produtos farmacêuticos. Estes são preparados e registados no sistema, assegurando a atualização do stock interno.

Duas vezes por semana, foi realizada a reposição do stock da Urgência, permitindo também o controlo dos prazos de validade. Este procedimento garante a disponibilidade contínua de toda a medicação necessária a este serviço.

Durante o estágio, observei igualmente os procedimentos de controlo dos gases medicinais e da monitorização da temperatura e humidade. A farmácia é responsável pelo controlo e registo dos gases medicinais utilizados no hospital, incluindo o número de série, a data de validade e as datas de utilização. Sempre que ocorre a sua substituição, a farmácia é notificada, de modo a assegurar o devido registo. Adicionalmente, os serviços farmacêuticos recebem semanalmente os registos de temperatura e humidade, sendo verificados e arquivados. Estes incluem não apenas os valores da própria farmácia, mas também dos frigoríficos localizados nos diferentes serviços hospitalares, cujo controlo é igualmente da responsabilidade da farmácia.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

	Julho	**Agosto**
Verificação do registo de levantamento de medicação	x	x
Observação da validação de prescrições médicas	x	x
Preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	x	x
Satisfação de pedidos dos serviços hospitalares	x	x
Reposição do stock da urgência e serviços farmacêuticos	x	x

Controlo dos prazos de validade da urgência e serviços farmacêuticos	x	x
Observação do controlo dos gases medicinais	x	
Monitorização e registo da temperatura e humidade	x	

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Avaliação do teor de sódio e a sua relevância clínica numa formulação de paracetamol para perfusão intravenosa

Devido à rutura nacional do abastecimento da solução de paracetamol para perfusão, foi necessário recorrer a um fornecedor estrangeiro, tendo sido encomendado a um laboratório espanhol para assegurar o fornecimento. Após a sua receção, foi comunicado pela farmácia central, responsável pela receção e distribuição dos medicamentos aos hospitais do grupo, que esta formulação apresentava uma concentração de sódio superior à habitualmente utilizada no hospital. Assim, tornou-se necessário realizar uma pesquisa para compreender se essa diferença teria implicações clínicas e se exigiria algum cuidado específico na sua utilização.

A presença de sódio nos medicamentos é um fator a considerar, sobretudo porque se soma ao sódio ingerido diariamente através da alimentação. Adicionalmente, foi demonstrada uma associação entre o consumo prolongado de sódio em quantidades significativas e o aumento da pressão arterial, tal como o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.[24, 25] O sódio exerce uma função osmótica, sendo essencial para a manutenção do volume e da pressão sanguínea.[25] A subida dos níveis séricos de sódio pode conduzir ao aumento do fluido extracelular, elevando a pré-carga cardíaca e, por consequência, a pressão arterial. Como resposta fisiológica compensatória, verifica-se a nível renal uma maior excreção de sódio e água, visando restabelecer os níveis séricos de sódio e normalizar a pressão arterial.[26] Em adultos saudáveis, este processo de autorregulação é eficaz, no entanto, em idosos a capacidade de excreção renal encontra-se diminuída, comprometendo este mecanismo.[27]

Por este motivo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) “recomenda que adulto consuma menos de 5 g de cloreto de sódio por dia, equivalendo a menos de 2 g (ou 87 mmol) de sódio por dia”. Já em crianças “o limite máximo diário de ingestão de sódio deve ser proporcional ao do adulto e ajustado com base nas necessidades energéticas”.[28]

Conforme o anexo da Diretiva 2001/83/CE da Comissão Europeia, que lista os excipientes com efeito conhecido cuja presença deve ser indicada na rotulagem dos medicamentos e no respetivo folheto informativo, a quantidade de sódio presente deve ser claramente indicada. Medicamentos que contenham menos de 23 mg de sódio por dose

podem ser considerados isentos de sódio. Quando esta quantidade é igual ou superior, é obrigatória a indicação no folheto informativo, incluindo a percentagem correspondente à ingestão diária máxima recomendada para um adulto.[29] Um medicamento é considerado com elevado teor de sódio quando apresenta um valor de sódio superior a 17 mmol (aproximadamente 391 mg) na dose diária máxima, o que equivale a mais de 20% da ingestão máxima diária de sódio recomendada pela OMS para um adulto.[29, 30]

Antes da rutura, a formulação de paracetamol 10 mg/ml em solução para perfusão utilizada no hospital era praticamente isenta de sódio.[31] Em contraste, a formulação atualmente disponível, proveniente do laboratório espanhol, contém 79,4 mg de sódio por frasco de 100 mL. Considerando a dose máxima diária de 4 g de paracetamol (quatro frascos de 100 mL), a ingestão total de sódio poderá atingir os 318 mg por dia, o que representa cerca de 16% da ingestão máxima diária de sódio recomendada.[32] Assim, a ingestão de sódio associada a esta formulação não ultrapassa o limiar de 17 mmol (aproximadamente 391 mg) definido pela legislação europeia como critério para classificação de medicamento com elevado teor de sódio.[29]

Deste modo, a utilização desta formulação apenas deverá ser ponderada em adultos com dietas restritas em sódio, principalmente se apresentarem insuficiência renal ou doença cardiovascular, dado o efeito do sódio sobre a pressão arterial.[25, 32, 33] A principal preocupação prende-se com a possibilidade de ultrapassar os limites recomendados de ingestão diária de sódio, uma vez que o sódio presente nos medicamentos se acumula à quantidade ingerida na dieta e, muitas vezes, não é devidamente considerada.[30] Adicionalmente, o risco clínico associado ao teor de sódio encontra-se relacionado com a utilização prolongada e repetida de medicamentos classificados como tendo elevado teor de sódio.[24] Este cenário não se aplica ao paracetamol em análise, cuja administração, em meio hospitalar, é geralmente pontual e de curta duração.

Em suma, apesar de apresentar um teor de sódio superior à formulação anteriormente utilizada, o uso desta formulação de paracetamol é considerado seguro, principalmente tendo em conta o seu uso pontual. A sua utilização deve ser ponderada em doentes com dietas restritas em sódio e em situações clínicas que exijam a administração prolongada do paracetamol por via intravenosa. Esta atividade permitiu compreender a importância de avaliar o teor de excipientes, como o sódio, em formulações farmacêuticas, uma vez que alterações neste teor podem impactar grupos de risco.

Atividade 2: Relevância da via de administração na eficácia do misoprostol na interrupção medicamentosa da gravidez

Foi requisitado à farmácia pelo serviço de Obstetrícia a disponibilização de misoprostol 0,2 mg e de mifepristona 200 mg, ambos sob a forma de comprimidos, para

utilização num procedimento de interrupção medicamentosa da gravidez. A prescrição indicava a administração do misoprostol por via vaginal, o que suscitou interesse, uma vez que se trata de uma forma farmacêutica destinada à via oral. Deste modo, foi realizada uma pesquisa com o objetivo de compreender o racional clínico e farmacológico desta via alternativa.

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1, utilizado em obstetrícia para a interrupção medicamentosa da gravidez.[34] De acordo com orientações internacionais, recomenda-se como primeira linha na interrupção medicamentosa até às 12 semanas a administração de mifepristona 200 mg oral, seguida de misoprostol 800 µg por via vaginal, sublingual ou bucal.[35] Esta recomendação baseia-se no facto de que o efeito do misoprostol é superior quando há tratamento prévio com um antagonista de progesterona.[36]

Durante a gravidez, a progesterona impede as contrações uterinas e reduz a sensibilidade às prostaglandinas.[37] Assim, para indução de aborto, recomenda-se a administração prévia de mifepristona, antagonista do recetor de progesterona, resultando num aumento da contratilidade uterina e da sensibilidade do miométrio às prostaglandinas.[37, 38] Desta forma, o fármaco otimiza a resposta ao misoprostol, que apresenta efeito estimulante da contração uterina.[37]

Apesar dos comprimidos de misoprostol serem destinados para uso oral, outras vias de administração, como a vaginal, são escolhidas em aplicações obstétricas e ginecológicas.[34] Diversos estudos demonstram que a via vaginal está associada a maior eficácia do fármaco e menor incidência de efeitos adversos.[37]

Estudos farmacocinéticos demonstraram que o misoprostol, quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e sofre extenso metabolismo de primeira passagem, formando o ácido ativo. A concentração plasmática máxima é atingida, aproximadamente, após 30 minutos, mas estes níveis diminuem rapidamente nas duas horas seguintes.[34] Quando administrado por via vaginal, a absorção é mais lenta, com pico plasmático atingido após 80 minutos, seguido de uma eliminação mais gradual, observando-se concentrações plasmáticas detetáveis após seis horas da administração. Em suma, embora a via oral origine um pico plasmático mais rápido e pronunciado, a via vaginal mantém concentrações plasmáticas durante mais tempo, o que se traduz numa maior biodisponibilidade.[34, 39] A vantagem desta via de administração torna-se evidente ao avaliar o tónus uterino. A via oral induz um aumento rápido e pronunciado das contrações, mas de curta duração. Já a via vaginal promove um aumento progressivo e sustentado da contratilidade.[37]

Em conclusão, a administração de misoprostol por via vaginal, apesar de não ser a via de administração pretendida com a forma farmacêutica, revela-se uma estratégia

farmacológica apropriada para a interrupção medicamentosa da gravidez. A maior biodisponibilidade obtida por esta via traduz-se num efeito uterotónico mais progressivo e duradouro, resultando numa eficácia superior à via oral na interrupção medicamentosa da gravidez.[34, 37] Esta atividade permitiu ainda aprofundar o conhecimento sobre a utilização clínica do misoprostol e da mifepristona, evidenciando como a escolha da via de administração, suportada por dados farmacocinéticos, pode impactar decisivamente a eficácia terapêutica.

Atividade 3: Metotrexato na artrite reumatoide - importância da suplementação com ácido fólico

Durante a validação de prescrições, verifiquei que um paciente realizava tratamento com metotrexato em combinação com ácido fólico. Após análise do registo clínico, constatei que estava num estado avançado de artrite reumatoide (AR) e, por esse motivo, o esquema terapêutico incluía toma semanal de 20 mg de metotrexato em conjunto com 5 mg de ácido fólico. Tendo em conta que o metotrexato apresenta um mecanismo de ação complexo e está associado a efeitos adversos significativos, surgiu o interesse em compreender a justificação para a suplementação neste contexto.

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, crónica e sistémica, observando-se uma destruição articular progressiva e incapacidade funcional, decorrentes de uma inflamação crónica da membrana sinovial das articulações.[40, 41] Um vasto número de células do sistema imunitário está envolvido no desenvolvimento da doença, incluindo anticorpos, citocinas inflamatórias, linfócitos T, células dendríticas e macrófagos.[42] Existem diversos fatores genéticos e ambientais associados ao desenvolvimento da doença, tratando-se de uma doença com apresentações clínicas diversas e mecanismos patológicos heterogéneos.[41]

Sabe-se que, devido a esses fatores, ocorrem modificações pós-traducionais nas células sinoviais, como a citrulinização ou a carbamilação, criando epítopos que irão ativar macrófagos e serão reconhecidos pelo sistema imune adaptativo, mais especificamente pelas células apresentadoras de antigénios (APC).[41] Os APC, por sua vez, ativam os linfócitos T CD4+, promovendo a produção de anticorpos característicos da doença (fator reumatoide e anti-CCP), e a ativação do complemento.[40, 41, 43] O ambiente inflamatório gerado promove a degradação da cartilagem, através da libertação de metaloproteinases da matriz (MMP), e o desequilíbrio da remodelação óssea, com hiperestimulação dos osteoclastos.[43]

O metotrexato é um antifolato e antimetabolito, apresentando efeitos anti-inflamatórios e moduladores do sistema imunitário, utilizado no tratamento da AR devido à sua elevada eficácia.[44] Apesar de ser um dos fármacos de referência no tratamento da AR,

o seu mecanismo de ação nesta patologia ainda não está totalmente elucidado, variando consoante a dose administrada.[45, 46] Na quimioterapia, pretende-se obter um efeito citotóxico pelo que se utilizam-se doses elevadas. O principal mecanismo de ação resulta da inibição da síntese *de novo* de nucleótidos em tecidos com elevada taxa de renovação celular, através da inibição da enzima dihidrofolato redutase (DHFR).[46] Por outro lado, na AR, onde regularmente se utilizam doses mais baixas, administradas semanalmente, acredita-se que o efeito terapêutico do metotrexato decorre da modulação do sistema imunitário e da resposta inflamatória.[46, 47]

Após a sua entrada por transportadores de folato, o metotrexato é convertido na forma poliglutamatada, que permanece intracelularmente e inibe a AICAR transformilase, enzima envolvida no metabolismo das purinas.[44, 48] Em consequência, há um aumento da concentração da adenosina, sendo liberta para o meio extracelular. A adenosina exerce um efeito anti-inflamatório por interação com recetores presentes em neutrófilos e macrófagos.[44, 46] Assim, observa-se a inibição da produção de citoquinas pró-inflamatórias, bem como a estimulação da secreção de citoquinas pró-resolutórias, como a IL-10.[49]

O principal problema associado ao uso do metotrexato, que leva a uma elevada taxa de descontinuação da terapêutica, são os seus efeitos adversos. Estes podem ser ligeiros, como úlceras orais e intolerância gastrointestinal, ou mais graves, como toxicidade da medula óssea e alterações nos parâmetros da função hepática.[46] Assemelham-se aos efeitos que surgem em casos de deficiência de folato, pelo que se devem ao antagonismo da via do folato. De facto, observa-se que em doentes com AR tratados com metotrexato apresentam reservas celulares de folato diminuídas, motivo pelo qual a suplementação com ácido fólico é recomendada como adjuvante em tratamentos prolongados.[44, 46]

Uma das questões levantadas prende-se com a possibilidade de a suplementação com folato comprometer a eficácia do metotrexato. Esta dúvida baseia-se no pressuposto de que o efeito antirreumatoide decorre também do antagonismo do folato.[46] Contudo, o mecanismo principal do metotrexato em baixas doses é mediado pelo aumento da adenosina, responsável pelo seu efeito anti-inflamatório e imunomodulador.[46, 47] Dessa forma, a suplementação com ácido fólico é suficiente para reverter a toxicidade associada à inibição da DHFR, sem comprometer o efeito terapêutico principal.[46]

Assim, verifica-se que a suplementação não compromete a eficácia do fármaco e contribui para a redução dos efeitos adversos.[44, 46] De facto, uma meta-análise demonstrou que a suplementação com ácido fólico em pacientes com AR e em tratamento com metotrexato resultou numa redução da incidência de efeitos adversos gastrointestinais e hepatotoxicidade e, consequentemente, numa menor taxa de abandono do tratamento em comparação com pacientes sem suplementação.[45]

Em conclusão, esta atividade permitiu compreender a eficácia do metotrexato na AR e importância da suplementação com ácido fólico na gestão dos efeitos adversos, para minimizar a suspensão da terapêutica.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Estimulação ovárica controlada nas técnicas de reprodução assistida (TRA)

1. Introdução

A infertilidade é descrita como a "incapacidade de conceber uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas", conforme a OMS.[50] Deste modo, há consenso quanto à necessidade de, após um ano, dar-se início à avaliação de possíveis fatores causais.[51]

Os fatores são múltiplos, podendo estar, ou não, associados a disfunções do sistema reprodutor. [51] Dentre as mais prevalentes estão as disfunções ovulatória e tubária, tal como a infertilidade masculina.[50] Em contrapartida, o estilo de vida e os fatores ambientais, particularmente o tabagismo e a obesidade, podem impactar negativamente a fertilidade.[51]

As TRA configuram uma das modalidades terapêuticas disponíveis, permitindo superar eventuais anomalias presentes a nível do sistema reprodutor.[52] Uma etapa fundamental das TRA reside na estimulação ovárica, fase em que ocorre a promoção da maturação dos folículos ováricos de modo a obter um número adequado de oócitos viáveis para a fertilização.[53]

2. Ciclo menstrual

Para abordar adequadamente os fármacos dos protocolos de estimulação ovárica, é essencial o entendimento global do ciclo menstrual. Este representa o processo fisiológico da preparação do corpo feminino para uma possível gravidez e resulta da ação conjunta do hipotálamo, dos ovários e do endométrio.[54, 55]

O ciclo menstrual envolve dois processos sincronizados: o ciclo ovárico e o ciclo endometrial. Durante a fase folicular do ciclo ovárico, ocorrem simultaneamente as fases menstrual e proliferativa do ciclo endometrial, enquanto a fase lútea coincide com a fase secretora endometrial.[54]

2.1. Ciclo ovárico

O ciclo ovárico tem início com a fase folicular, que começa no primeiro dia da fase menstrual e prolonga-se até à ovulação. Os níveis baixos de estrogénio no início do ciclo estimulam a secreção pulsátil da GnRH pelo hipotálamo. Este, por sua vez, promove a

secreção da hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH) pela hipófise. As gonadotropinas atuam sobre os ovários, induzindo o desenvolvimento de vários folículos primordiais, dos quais posteriormente se destaca o folículo dominante, designado como o folículo de Graaf. À medida que os folículos amadurecem, aumenta significativamente a síntese de estrogénio, que exerce um *feedback* negativo sobre a secreção de FSH. Com a redução do estímulo desta hormona, os folículos não dominantes degeneram por falta de suporte hormonal.[54]

Por volta do 14.º dia do ciclo menstrual, um pico de LH induz a ovulação, que consiste na libertação do oócito do folículo dominante e na retomada da meiose, preparando-o para a fecundação. Este pico de LH ocorre quando se ultrapassa um limiar na produção de estrogénio, que em vez de exercer um *feedback* negativo, passa a estimular a libertação de LH.[54, 55]

A fase lútea inicia-se imediatamente após a ovulação e termina com o início da menstruação.[54] Durante esta fase, o folículo que libertou o oócito transforma-se em corpo lúteo, o qual produz estrogénio e progesterona com o intuito de preparar o endométrio para uma eventual implantação do embrião.[55] Por meio de um mecanismo de *feedback* negativo, verifica-se uma supressão da secreção hipofisária de LH e FSH. Caso ocorra a fecundação, o embrião secreta a hormona gonadotropina coriónica (hCG), que mantém o corpo lúteo e, consequentemente, a produção de progesterona. Contudo, se não ocorrer fecundação, o corpo lúteo degenera, resultando numa queda abrupta dos níveis de estrogénio e progesterona no final da fase lútea. Em consequência, o endométrio sofre regressão, culminando no início da fase menstrual.[54]

2.2. Ciclo endometrial

A fase inicial do ciclo endometrial corresponde à fase proliferativa. Nesta fase, há um estímulo no desenvolvimento do endométrio pelo estrogénio produzido pelos folículos em crescimento nos ovários. Ademais, o estrogénio atua sobre o muco cervical, modificando-o de modo a facilitar a penetração dos espermatozoides na cavidade uterina. No final desta fase, o endométrio atinge o seu desenvolvimento máximo e encontra-se preparado para a possibilidade de uma gravidez após a ovulação.[54] A fase secretora inicia-se após a ovulação, sendo caracterizada pela diferenciação do endométrio sob a ação da progesterona produzida pelo corpo lúteo. Já a última fase do ciclo do endométrio, a fase menstrual, ocorre devido à rápida descida dos níveis de progesterona e estrogénio no final da lútea, que desencadeia a descamação do endométrio, marcando o início de um novo ciclo menstrual.[55]

3. Técnicas de reprodução assistida

Entre as TRA, as mais utilizadas no tratamento da infertilidade são a fertilização in vitro (FIV) e a inseminação intrauterina (IUI). A IUI é uma técnica de baixa complexidade que visa aumentar a probabilidade de fertilização *in vivo*, pelo que se pretende obter um a dois oócitos viáveis e prontos para introdução da amostra de sémen.[56, 57] Para tal, utiliza-se um protocolo de estimulação de menor intensidade, recorrendo a gonadotropinas ou fármacos orais como os inibidores de aromatase ou citrato de clomifeno, que aumentam os níveis de FSH e LH por inibição do feedback negativo do estrogénio. A taxa de sucesso situa-se entre 15 a 20% por ciclo, sendo indicado especialmente para mulheres jovens, com permeabilidade tubária preservada e infertilidade de curta duração.[56]

A FIV consiste na TRA mais comumente utilizada e envolve a recolha de oócitos, seguido da fertilização realizada *in vitro* e posterior transferência embrionária.[52] Nesta técnica, a estimulação ovárica visa obter o maior número possível de oócitos viáveis, o que se correlaciona a maiores taxas de gravidez, sendo cerca de 36,6% por ciclo.[52, 58] É recomendada para casos de infertilidade tubária, masculina, ovárica e inexplicável. Apesar de apresentar maior eficácia que a IUI, a FIV apresenta um maior risco de desenvolvimento da síndrome de hiperestimulação do ovário (SHO).[52] O restante do trabalho irá concentrar-se nos protocolos de estimulação ovárica utilizados na FIV.

4. Fármacos utilizados na estimulação ovárica controlada

4.1. Estimuladores dos folículos ováricos

Os fármacos estimuladores dos folículos são constituídos pelas gonadotropinas LH e/ou FSH. Como previamente referido, estas hormonas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e maturação dos folículos ováricos.[54]

As LH e FSH colaboram para promover a síntese de estrogénio, atuando sob as células foliculares da teca e da granulosa.[59] A LH estimula as células da teca a produzirem androgénios como a progesterona, androstenediona e testosterona, a partir do colesterol.[60] Estas hormonas, sendo lipofílicas, difundem-se até às células da granulosa adjacentes, onde a FSH induz a conversão de androstenediona em estrogénio pela enzima aromatase.[52, 61]

O desenvolvimento folicular compreende três fases, incluindo uma fase inicial independente de estímulos hormonais, seguida de uma fase intermediária dependente da FSH para a progressão dos folículos e uma fase final em que a LH promove a maturação final.[62, 63]

Na fase FSH-dependente ocorre o desenvolvimento folicular, entre os quais somente o mais sensível à hormona irá se desenvolver.[62, 64] Desta forma, apenas o folículo dominante continuará o seu desenvolvimento, enquanto os restantes acabam por regredir.[54, 62]

Com a progressão folicular, as células da granulosa começam a expressar recetores de LH em maior proporção. Quando os níveis de estrogénio ultrapassam um limiar, desencadeiam um aumento acentuado da secreção de LH, que promove a maturação final e a ovulação, com a diferenciação das células granulosa e teca em células luteinizadas.[62]

A Tabela 3 apresenta os principais fármacos utilizados como estimuladores dos folículos ováricos, com indicação dos respetivos mecanismos de ação, via de administração e doses por injeção. Destacam-se diferentes formulações de gonadotropinas, que diferem na origem e grau de pureza. Estas incluem as gonadotropinas recombinantes produzidas por técnicas de ADN recombinante, e as gonadotropinas menopáusicas humanas (GMH), sendo obtidas a partir da urina de mulheres pós-menopáusicas.[53]

Tabela 3 – Estimuladores dos folículos ováricos aprovados para estimulação ovárica em TRA. Adaptado de Papanikolaou et al[65] e N.V. Organon[66]

	Molécula	**Mecanismo de ação**	**Administração**	**Dose por injeção**
GMH	Menotropina	Ligação ao recetor FSH e LH	Subcutâneo ou intramuscular	75 UI FSH 75 UI LH
	Urofolitropina	Ligação ao recetor FSH	Subcutâneo ou intramuscular	75 UI FSH
Gonodotropina Recombinante	Folitropina	Ligação ao recetor FSH	Subcutâneo	75, 150, 225, 300 ou 400 UI
	Corifolitropina α	Ligação ao recetor FSH de longa ação	Subcutâneo	100 ou 150 µg
	Lutropina α	Ligação ao recetor LH	Subcutâneo	75 UI

4.1.1. Gonadotropinas menopáusicas humanas

Dentro das GMH, a menotropina apresenta atividade FSH e LH. A atividade da LH resulta da presença de hCG, podendo esta estar presente naturalmente na urina de mulheres pós-menopáusicas ou adicionada durante o processo de fabrico.[53, 67] Já a urofolitropina é altamente purificada, pelo que apresenta principalmente atividade FSH.[53]

4.1.2. Gonadotropinas recombinantes

As gonadotropinas recombinantes apresentam uma estrutura semelhante à hormona endógena e são altamente puras. Pelo que, através do uso da FSH recombinante, foi demonstrado que é possível um desenvolvimento folicular adequado sem a necessidade da atividade LH.[68]

4.1.2.1. Folitropina

A folitropina é uma molécula recombinante da FSH e, ao contrário das GMH, não apresenta nenhuma atividade LH, verificando-se um melhor efeito a nível do desenvolvimento folicular em mulheres em tratamento FIV.[69]

4.1.2.2. Corifolitropina α

A corifolitropina α é uma gonadotropina recombinante com atividade FSH, cuja duração de ação foi prolongada. Para esse efeito foi incorporado na estrutura um péptido terminal carboxílico da subunidade beta da hCG. Foi possível desta forma aumentar a massa molecular e retardar a metabolização renal.[53, 68] Ao contrário das gonadotropinas recombinantes de curta ação, que requerem administração diária, a corifolitropina permite o desenvolvimento folicular com apenas uma injeção subcutânea. A sua atividade é maior nos primeiros dois dias após administração, com o declínio gradual nos dias seguintes. Por isso, pode ser necessária a aplicação de mais injeções de FSH, dependendo da reserva ovárica da paciente. No entanto, devido à impossibilidade de ajustar as doses após a administração inicial, esta formulação não é recomendada para pacientes com risco de resposta ovárica elevada.[53]

4.1.2.3. Lutropina α

A lutropina α corresponde a forma recombinante da LH e, para além da sua ação no desenvolvimento folicular, contribui para a preparação do endométrio para a implantação, ao promover a maturação das células da teca e da granulosa no corpo lúteo. Assim, o corpo lúteo produz estrogénio e progesterona, hormonas necessárias para o desenvolvimento do endométrio.[53-55, 62]

A adição de uma molécula com atividade LH demonstrou ser benéfica em mulheres identificadas como más respondedoras, especialmente naquelas com idade materna avançada, resultando em melhores taxas de implantação e gravidez.[53]

A administração da lutropina α deve ser feita em associação com FSH, pelo que foi desenvolvida uma formulação que combina a folitropina α e a lutropina α, com bioequivalência semelhante à administração separada das duas substâncias ativas.[53] Atualmente, esta combinação é a única forma comercialmente disponível de lutropina α em Portugal.[70]

4.2. Análogos de GnRH

Os análogos de GnRH funcionam como moduladores da ovulação, visando prevenir que a luteinização ocorra precocemente durante a estimulação ovárica.[53, 71] São necessários, pois com a administração de gonadotropinas exógenas, estes podem desencadear um aumento prematuro de LH, que pode resultar na ovulação antes do tempo

desejado. Os análogos de GnRH atuam por supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, inibindo a secreção endógena de gonadotropinas e, consequentemente, prevenindo a ovulação precoce.[53]

4.2.1. Agonistas GnRH

O uso racional dos agonistas de GnRH baseia-se no princípio de que a secreção pulsátil de GnRH é necessária para a estimulação adequada da libertação das gonadotropinas. A administração de um agonista de GnRH provoca uma estimulação transitória da hipófise, conhecido como o efeito *flare-up*, seguida de uma fase de dessensibilização, resultando na inibição sustentada da secreção de FSH e LH. Esta dessensibilização parece envolver a internalização e perda de recetores de GnRH, embora os mecanismos não estejam totalmente esclarecidos.[72]

Os agonistas de GnRH são análogos sintéticos da hormona endógena, cuja estrutura foi modificada com o objetivo de melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do decapéptido natural, que apresenta um tempo de semivida curto e é rapidamente inativado por clivagem enzimática.[72, 73] Através da substituição do resíduo glicina na posição 6 por um D-aminoácido hidrofóbico, foi possível conferir à molécula uma maior resistência à degradação enzimática e estabilizar uma conformação estrutural mais favorável à ligação ao recetor, aumentando assim a sua potência como agonista.[73-75] Além disso, a molécula torna-se mais lipofílica, apresentando um maior tempo de semivida.[75] Outra modificação relevante ocorre no terminal carboxílico, responsável pela ligação ao recetor, onde a substituição do grupo NH_2-glicina na décima posição por um grupo NH_2-etilamida melhora significativamente a afinidade da molécula ao recetor.[75, 76]

Atualmente, encontra-se aprovado para uso clínico, em Portugal, a triptorrelina.[77]

4.2.2. Antagonistas GnRH

Os antagonistas de GnRH atuam através do bloqueio competitivo dos recetores hipofisários de GnRH, pelo que promovem a inibição imediata da síntese de gonadotropinas.[53]

Atualmente, o ganirrelix é o antagonista de GnRH aprovado e comercialmente disponível em Portugal para a estimulação ovárica em TRA.[78] Este inclui modificações estratégicas principalmente na extremidade N-terminal, que está envolvida na ativação e reconhecimento do recetor.[76] Além disso, pelo mesmo motivo dos agonistas, apresenta uma substituição da glicina na posição 6 por um D-aminoácido.[79] Devido ao rápido início da supressão pituitária, pode ser administrado numa fase mais tardia da fase folicular, seja numa dose única de 3 mg ou em doses diárias múltiplas de 0,25 µg.[53] Em comparação com os agonistas, estudos demonstram que os antagonistas apresentam taxas de nascidos

vidos equivalentes, inclusive em mulheres com baixa resposta ovárica. Adicionalmente, estão associados a uma redução significativa na incidência da SHO relativamente aos agonistas.[80] Assim, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) recomenda o uso de antagonistas GnRH em relação aos agonistas, com base na eficácia equivalente e maior segurança.[80]

4.3. Indutores da ovulação

A hCG é uma hormona produzida pela placenta após a implantação do óvulo fertilizado.[81] Estruturalmente semelhante à LH, atua nos recetores de LH no ovário, e, por este motivo, é utilizado para mimetizar o pico natural de LH, necessário para a maturação final do oócito e a indução da ovulação, ocorrendo 36 horas após a administração.[53, 65, 81]

Tal como ocorre com as GMH, existem preparações urinárias e recombinantes que apresentam as mesmas vantagens e desvantagens previamente discutidas em relação às GMH. As formulações urinárias de hCG são administradas por via intramuscular, enquanto as formas recombinantes, devido à sua maior pureza e estabilidade, são indicadas para uso subcutâneo. A administração do fármaco é geralmente realizada quando pelo menos um dos folículos apresenta um diâmetro entre 17 e 18 mm. [53]

No entanto, a utilização de hCG está associada ao risco do desenvolvimento da SHO. O hCG estimula a secreção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEFG) pelas células da granulosa e este, em consequência, aumenta a permeabilidade dos capilares. [82, 83] Por este motivo, há um deslocamento de fluidos do espaço intravascular para o extravascular, resultando em sintomas como ascite, hemoconcentração e hipercoagulabilidade.[82, 84] Em casos mais graves pode levar a complicações como falência renal aguda e tromboembolismo venoso.[84] Para prevenir a SHO, utiliza-se um agonista de GnRH como indutor de ovulação num protocolo em que se recorra a um antagonista de GnRH como modulador da ovulação. Desta forma, o agonista irá promover o pico de LH necessário para a indução da ovulação.[53] No entanto, esta abordagem pode levar a uma fase lútea comprometida, com produção insuficiente de LH, resultando em níveis de estrogénio e progesterona abaixo do valor ideal. Para mitigar este efeito, recomenda um suporte luteal com atividade LH, como hCG ou LH recombinante, após o desencadeamento da ovulação com um agonista GnRH.[85]

5. Protocolos de estimulação ovárica

Os principais protocolos de estimulação ovárica utilizados em FIV incluem análogos agonista ou antagonista de GnRH e a escolha baseia-se no perfil de resposta ao tratamento, estimado a partir da reserva ovárica.[86] Para realizar a avaliação dessa reserva, utilizam-se dois marcadores biológicos reconhecidos pela sua elevada sensibilidade,

sendo eles a contagem de folículos antrais (CFA) e os níveis séricos da hormona Anti-Müllerian.[86, 87] Outra abordagem para seleção do protocolo envolve a análise da resposta a tratamentos FIV anteriores.[86]

Pacientes com reserva ovárica reduzida tendem a apresentar uma resposta limitada à estimulação, resultando na obtenção de um número reduzido de oócitos viáveis após um ciclo de FIV. Atualmente, a evidência disponível não permite recomendar um protocolo específico para mulheres com baixa resposta ovárica. Em contrapartida, em pacientes com resposta ovárica elevada, considera-se mais benéfico a escolha do protocolo com o antagonista de GnRH, pois este está associado a um risco baixo do desenvolvimento de SHO.[80, 86] As características clínicas, os valores *cut-off* dos marcadores de reserva ovárica e os protocolos recomendados conforme o perfil da paciente estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Resumo das principais características clínicas, biomarcadores e protocolos associados à baixa e alta resposta ovárica.[88]

	Baixa resposta ovariana	**Alta resposta ovariana**
Características clínicas	- Idade avançada - Ciclo menstrual curto - Cirurgia ovárica prévia - Baixo reservatório ovárico	- Idade jovem - Ciclo menstrual longo - Síndrome de ovários policísticos
Valores *cut-off* dos biomarcadores da reserva ovárica	HAM: < 0,7-1,3 ng/ml AFC: < 5-7	HAM: >3,5 ng/mL AFC: >16
Protocolo recomendado	Evidência insuficiente	Antagonista de GnRH

5.1. Protocolo de estimulação com agonista longo

O protocolo de agonista longo envolve o uso de agonista de GnRH de longa duração de forma a prevenir o prematuro pico de LH, causa comum para o cancelamento de ciclos de FIV.[88]

Como demonstrado na Figura 1, num ciclo típico, o uso de agonista GnRH é iniciado na fase lútea, geralmente no 21.º dia do ciclo menstrual, numa dosagem de 1 mg/dia.[54, 88] Nesta fase, os níveis das gonadotropinas estão no seu ponto mais baixo, devido ao *feedback* negativo sob a produção de FSH e LH, resultante dos níveis elevados de progesterona e estrogénio produzidos pelo corpo lúteo.[54, 88] Por este motivo, a libertação inicial de gonadotropinas induzida pelo agonista de GnRH é menos significativa quando administrada na fase lútea, permitindo alcançar a supressão da hipófise antes do início da estimulação com gonadotropinas exógenas. Uma vez que, mesmo com o efeito *flare-up* do agonista, os níveis de FSH nunca ultrapassam o limiar necessário para desencadear o desenvolvimento folicular.[89]

A estimulação com gonadotropinas é iniciada após supressão pituitária confirmada, caracterizada por baixos níveis de estradiol e um revestimento endometrial fino.

Inicialmente começa-se com uma dose entre 150-300 UI, sendo ajustada conforme o peso, resposta anterior a ciclos de estimulação e reserva ovárica.[88, 90] Nesta fase, é reduzida a dose diária de agonista GnRH para 0,5 mg.[90] A resposta é monitorizada através do doseamento de estradiol e realização de ultrassonografia transvaginal a cada 1-3 dias, com ajustes de doses conforme necessário. Esta fase de estimulação termina quando pelo menos dois dos folículos apresentarem um diâmetro de 17-18 mm, sendo geralmente necessário 7 a 12 dias de estimulação. Por fim, induz-se a maturação final com uma dose única de hCG, provocando posteriormente a ovulação.[88]

Este protocolo permite flexibilidade no início do ciclo, através da duração da supressão pituitária. No entanto, devido à dessensibilização provocada pelo agonista, requer doses maiores e por períodos mais longos de gonadotropinas, com maior risco de desenvolvimento de SHO.[88] Apesar das suas limitações, é o protocolo mais utilizado, porém, necessita de mais estudos para definir a população beneficiada.[90]

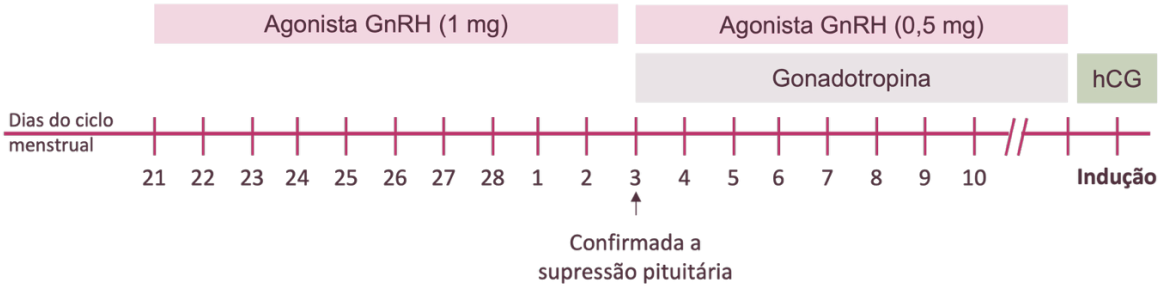


Figura 1 - Representação esquemática do protocolo de estimulação com agonista longo, detalhando a sequência da administração do agonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, em função do dia do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim et al[71] e Taylor et al[88].

5.2. Protocolo de estimulação com agonista curto

O protocolo de agonista curto constitui uma estratégia que aproveita o aumento transitório da secreção de gonadotropinas induzido pelo agonista de GnRH e a posterior supressão que ocorre.[88]

Como se observa na Figura 2, o regime começa com a administração do agonista nos dias 2 a 4 do ciclo menstrual numa dosagem de 1 mg diário, sendo esta posteriormente reduzida para 0,5 mg até ao momento da indução da ovulação.[53, 88] A intenção é aproveitar o estímulo endógeno inicial de FSH e LH para promover o início do desenvolvimento folicular.[90] A estimulação com gonadotropina começa no terceiro dia do ciclo, sendo os ajustes de dose realizados consoante a resposta folicular, tal como ocorre noutros protocolos de estimulação.[88, 90] Por fim, realiza-se a indução da ovulação através da administração de hCG.[88]

Embora este protocolo esteja geralmente associado a taxas de gravidez inferiores em relação ao protocolo longo, mostra-se vantajoso em mulheres consideradas más respondedoras, devido à libertação em níveis altos das gonadotropinas por ação do efeito *flare-up* do agonista.[8]

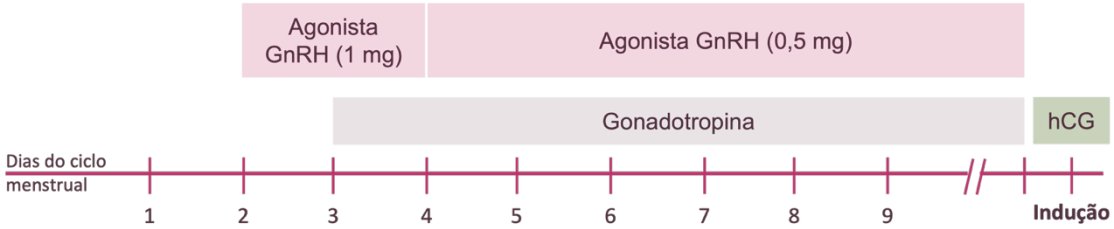


Figura 2 - Diagrama do protocolo de estimulação com agonista curto, ilustrando a sequência temporal da administração do agonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, ao longo do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim et al[71] e Taylor et al[88].

5.3. Protocolo de estimulação com antagonista

O protocolo de estimulação envolve o uso de antagonista de GnRH, que ao contrário do agonista, apresenta uma resposta imediata na supressão pituitária.[88]

Conforme ilustrado na Figura 3, o regime começa com a estimulação com gonadotropina exógena no primeiro dia do ciclo até o dia da indução da ovulação.[88] A altura da administração do antagonista de GnRH depende do tipo de protocolo a realizar. Pode-se começar a administração do antagonista num dia programada, geralmente cinco a seis dias após o início da estimulação, ou então começar a sua administração quando os folículos atingirem o diâmetro de 13–14 mm.[53, 88] O regime flexível necessita geralmente de menores doses totais e permite obter melhores resultados.[88]

Apesar da incidência de SHO ser significativamente inferior no protocolo com antagonista, o risco permanece se for utilizado o hCG como *trigger* da ovulação, sobretudo em pacientes com elevada resposta ovárica ou submetidas a tratamento com doses elevadas de gonadotropinas. Como alternativa, pode-se recorrer a um agonista de GnRH, associado uma eliminação do risco de SHO severa.[80] No entanto, a libertação de LH induzida pelo agonista é de menor duração e intensidade quando comparada com a observada em ciclos naturais ou com a administração de hCG, cujo tempo de semivida prolongado proporciona um suporte do corpo lúteo durante sete a dez dias.[91] Assim, é possível uma produção adequada de progesterona para o desenvolvimento do endométrio até que ocorra a implantação do embrião, que passa a ser responsável pela manutenção do corpo lúteo.[54, 91] Na ausência de um suporte lúteo eficaz após o *trigger* com agonista de GnRH, uma das estratégias passa pela criopreservação dos embriões obtidos para

implantação em ciclos subsequentes.[80, 91] Por outro lado, é possível fornecer suporte luteal utilizando fármacos que exercem atividade LH.[85]

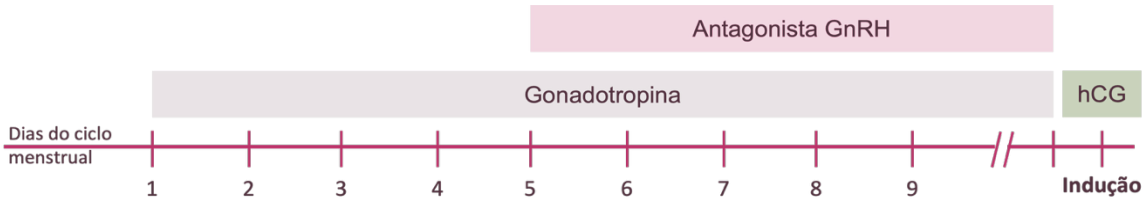


Figura 3 - Esquema do protocolo de estimulação com antagonista, evidenciando a cronologia da administração do antagonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, em relação à fase do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim et al[71] e Taylor et al[88].

6. Conclusão

As TRA são atualmente uma das principais abordagens no tratamento para a infertilidade, exigindo protocolos rigorosos e o uso coordenado de diversos medicamentos, cada um com o seu mecanismo de ação e finalidades específicas. Assim, o conhecimento do ciclo menstrual e o domínio aprofundado dos fármacos envolvidos são essenciais para o farmacêutico, que deve ser capaz de transmitir essa informação de forma clara e acessível à pessoa em tratamento. Considerando que a maioria dos pacientes que recorre a estas técnicas já enfrentou várias tentativas sem sucesso de gravidez, a orientação detalhada sobre o funcionamento de cada medicamento e a importância da sua administração no momento adequado, contribui para o esclarecimento do processo e promove segurança, confiança e tranquilidade, elementos fundamentais para o sucesso do tratamento.

Tema 2 – Alterações dermatológicas no envelhecimento e abordagens cosméticas

1. Introdução

Com a melhoria das condições de vida e o envelhecimento progressivo da população, decorrente do aumento contínuo da esperança média de vida, tem-se observado um crescente interesse por cuidados antienvelhecimento.[92] Dado que um dos sinais mais notáveis do envelhecimento é o envelhecimento cutâneo, este torna-se uma preocupação relevante entre os consumidores, impulsionando a crescente oferta de cosméticos no mercado que alegam combater os sinais de envelhecimento. Tal tendência é reforçada pelo facto de a saúde da pele e a sua aparência estarem cada vez mais associadas ao bem-estar geral.[92, 93]

Paralelamente, observa-se uma maior valorização, por parte dos consumidores, de produtos com eficácia cientificamente comprovada.[94] Neste contexto, o farmacêutico, como

profissional de saúde que frequentemente presta aconselhamento sobre cuidados dermocosméticos, deve compreender os mecanismos subjacentes ao envelhecimento cutâneo. Este conhecimento é essencial para interpretar o racional dos ingredientes ativos utilizados em formulações cosméticas destinadas à prevenção dos sinais cutâneos do envelhecimento.

2. Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo resulta da interação entre fatores genéticos inevitáveis e elementos externos, como a exposição solar e os poluentes ambientais.[95] As características visíveis do envelhecimento cutâneo incluem rugas, flacidez, hiperpigmentação, secura e perda de elasticidade.[92, 95]

Este processo pode ser classificado em dois tipos principais: envelhecimento intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco é inevitável e impulsionado por fatores genéticos do indivíduo.[96] Caracteriza-se por uma pele mais fina, seca, com rugas finas, principalmente devido à degeneração da matriz extracelular da derme.[95, 97] Já o envelhecimento extrínseco resulta da exposição a fatores ambientais como o tabaco, a poluição e o mais importante, a radiação ultravioleta (UV). Estes fatores levam a danos estruturais e a alterações funcionais nas células e, consequentemente, resultam na aceleração do envelhecimento cutâneo.[93] Os efeitos observados incluem rugas, lesões pigmentadas como sardas, lentigos e regiões despigmentadas. Em comparação com os intrínsecos, estes podem ser prevenidos e, é neste contexto que os cosméticos atuam principalmente.[96]

2.1. Estrutura da pele e alterações com o envelhecimento

2.1.1. Epiderme

A epiderme é constituída por cinco estratos dispostos em camadas sucessivas, desde a base até à superfície: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. Os queratinócitos são as células predominantes, responsáveis pela função barreira da pele. Os melanócitos, localizados no estrato basal, produzem melanina, contribuindo para a proteção contra a radiação UV. Já as células de Langerhans, também presentes na epiderme, participam na resposta imunitária cutânea.[95]

Trata-se de um epitélio escamoso estratificado capaz de se autorrenovar.[98] Com o envelhecimento, observa-se uma diminuição da taxa de renovação celular, prolongando o tempo necessário para a substituição do estrato córneo. Em consequência, a descamação menos eficaz conduz a uma textura cutânea mais rugosa e aparência baça. Além disso, a junção epiderme-derme altera-se com a idade, ocorrendo a redução da sua área de contacto, o que dificulta a comunicação e trocas de nutrientes entre camadas.[96]

2.1.2. Derme

A derme é uma camada conjuntiva altamente especializada, composta por uma matriz extracelular sintetizada pelos fibroblastos. Esta é constituída por colagénio, elastina, proteoglicanos e glicosaminoglicanos que conferem resistência mecânica, elasticidade e suporte estrutural à pele.[95, 98]

Com o avanço da idade, observa-se uma redução significativa da espessura dérmica, resultado da queda na biossíntese dos fibroblastos, com consequente redução na produção de colagénio e fragmentação das fibras elásticas.[96] Desta forma, a pele torna-se mais frágil, observando-se um aumento das rugas e perda da elasticidade.[95, 98]

2.1.2.1. Colagénio

O envelhecimento cutâneo está associado a alterações estruturais e quantitativas das fibras de colagénio, que se tornam mais espessas e desorganizadas. Adicionalmente, observa-se uma menor densidade de colagénio.[96, 99] Estudos demonstram que a diminuição do colagénio com o envelhecimento resulta tanto do aumento da sua degradação como da redução da sua biossíntese. Este fenómeno é observado quer em pele fotoenvelhecida como de forma natural com o avançar da idade.[99]

O desequilíbrio na manutenção do colagénio deve-se, em parte, ao aumento dos níveis de MMP, enzimas que degradam a matriz extracelular. Contudo, esse aumento não é contrabalançado por uma elevação proporcional dos inibidores endógenos de MMP. [99] Além disso, ocorre uma alteração na proporção dos tipos de colagénio na derme, com redução do tipo I e aumento do tipo III desorganizado. Esta alteração está diretamente correlacionada com o grau de fotoenvelhecimento e dano tecidual. Apesar disso, verifica-se também no envelhecimento intrínseco ainda que em menor proporção.[96]

O aumento dos níveis de MMP deve-se à ação dos radicais livres. Estes ativam os fatores de transcrição proteína ativadora-1 (AP-1) e o fator nuclear-kB (NF-kB) resultando no aumento da transcrição de MMP. A principal diferença entre o dano oxidativo por exposição solar observa-se no local de síntese de MMP. No envelhecimento intrínseco, o principal sintetizador de MMP são os fibroblastos dérmicos. No fotoenvelhecimento estas são produzidas pelos fibroblastos e pelos queratinócitos epidérmicos, resultando em rugas mais marcadas.[99]

2.1.2.2. Elastina

Com o envelhecimento, ocorrem alterações significativas na estrutura da elastina, contribuindo para a perda da elasticidade cutânea. No entanto, existem mecanismos diferenciados entre o processo intrínseco e o induzido pela radiação UV. Intrinsecamente,

ocorre uma perda dos microfilamentos ricos em fibrilina, acompanhado por alterações na distribuição de fibulina-5, uma proteína responsável pela formação de fibras elásticas.[99]

A exposição crónica a radiação UV favorece o depósito de fibras elásticas desorganizadas, fenómeno conhecido como elastose, considerada um marcador clássico da pele fotoenvelhecida.[96, 99] À semelhança do que ocorre a nível do colagénio, o mecanismo principal para o aumento da degradação das fibras elástica deve-se à ativação das MMP.[99] Todavia, a resposta da pele progride em duas fases. Inicialmente, verifica-se um aumento da produção de elastina, cuja intensidade correlaciona-se com a magnitude da exposição solar. No entanto, estas fibras são espessas e não funcionais.[96] Posteriormente, em estados mais avançados de fotoenvelhecimento, segue-se uma fase degenerativa, com perda de fibras elásticas funcionais e incapacidade da pele de recuperar a sua firmeza.[96, 99]

3. Ingredientes ativos

3.1. Antioxidantes

Na dermocosmética recorre-se aos antioxidantes devido aos benefícios associados como a proteção da pele dos danos dos radicais livres.[100] O excesso de espécies reativas de oxigénio (ROS) provoca danos a nível mitocondrial, com diminuição da produção de energia e na disrupção da membrana mitocondrial. Adicionalmente, os ROS podem interagir com o ADN e danificá-lo. Estes efeitos irão, inevitavelmente, afetar a função celular e levar à apoptose, como se observa nos fibroblastos dérmicos.[92, 93] Por fim, ao aumentar a expressão das MMP, levam à perda da elasticidade da pele e ao aparecimento de rugas. Assim, os antioxidantes tornaram-se um dos ingredientes ativos usados para combater o fotoenvelhecimento.[93]

3.1.1. Vitamina C

Entre os antioxidantes, a vitamina C destaca-se pelo seu papel na síntese de colagénio.[101] É o principal antioxidante não enzimático, presente em diversas formas nas formulações cosméticas.[100, 102] As mais comuns são o ácido ascórbico, o fosfato de ascorbilo nas formas de sal de magnésio ou de sódio, o palmitato de ascorbilo e o glucósido de ascorbilo.[102] Entre os derivados de vitamina C, o ácido ascórbico é o mais biologicamente ativo e estudado. No entanto, apresenta menor estabilidade quando comparado com os restantes.[103]

Apresenta uma ação multifacetada, com efeitos na redução da melanina, na inibição de enzimas relacionadas com o envelhecimento cutâneo e na prevenção de alterações morfológicas associadas à idade.[92] De forma geral, os antioxidantes atuam captando radicais livres e convertendo-os em espécies menos reativas, prevenindo assim os danos

oxidativos. Além disso, participa na regeneração da vitamina E, o que permite preservar o reservatório antioxidante endógeno.[100]

O ácido ascórbico também é responsável pela estimulação da síntese de colagénio, uma vez que atua como cofator das enzimas lisil hidroxilase e prolil hidroxilase, responsáveis pelo processamento pós-traducional na biossíntese do colagénio tipo I e III.[100] Adicionalmente, melhora a organização da rede de fibras de colagénio, promovendo maior estabilidade da matriz extracelular dérmica.[104] Adicionalmente, contrabalança os níveis elevados de MMP, resultantes da ação dos ROS, através do aumento da síntese do respetivo inibidor.[100] Assim, apresenta potencial para reduzir a aparência de rugas e a flacidez cutânea.[102]

Além disso, acredita-se que o ácido ascórbico seja capaz de inibir a enzima tirosinase, responsável pela conversão de tirosina em melanina. Assim, ocorre uma redução na síntese de melanina, contribuindo para a diminuição da hiperpigmentação, um dos fatores associados ao fotoenvelhecimento.[104]

Segundo uma revisão sistemática, a maioria dos estudos utiliza concentrações abaixo de 10% para avaliar a eficácia desta substância no antienvelhecimento, no entanto, existem cosméticos disponíveis no mercado com concentrações até 30%.[105] Estudos *in vitro* sugerem que concentrações de até 20% permitem uma absorção percutânea ideal, sendo que valores superiores estão associados a um risco aumentado de irritação.[103, 105] Por fim, embora não exista consenso sobre a concentração ideal de ácido ascórbico para uso tópico, considera-se que valores acima de 8% são necessários para garantir uma eficácia mínima.[103, 105]

Relativamente à sua eficácia, ensaios clínicos demonstraram que o uso tópico de ácido ascórbico melhora o aspeto geral da pele, conferindo-lhe uma aparência mais suave e reduzindo visivelmente as rugas em comparação com o grupo controlo. Relativamente ao efeito despigmentante, verificou-se um clareamento significativo da pele em pacientes com lentigos solares e/ou melasma, embora seja necessário um uso prolongado para se obter resultados clínicos notórios.[105]

Uma das maiores limitações do uso de ácido ascórbico em cosméticos é a sua instabilidade.[104] Em solução aquosa, o composto oxida-se facilmente devido à ionização, resultando na sua degradação e na coloração amarelada do produto.[100] Considerando que o ácido ascórbico é o que apresenta maior eficácia, mas também o mais instável, é comum manter as formulações com um pH abaixo de 3,5, convertendo-o à sua forma não ionizada. Desta forma, garante-se uma maior estabilidade da formulação, favorecendo simultaneamente a sua penetração. Adicionalmente, é comum a sua combinação com outros antioxidantes, como o ácido ferúlico, para estabilizar a molécula e proteger contra a oxidação.[103]

3.2. Vitamina A

Os retinoides constituem um grupo de compostos derivados da vitamina A, uma molécula lipofílica essencial para diversos processos celulares, incluindo proliferação, diferenciação e apoptose.[106, 107] Em cosmética, as principais formas utilizadas são o retinol, os ésteres de retinilo, tais como acetato, propionato e palmitato de retinilo, e os retinaldeídos. Estes compostos são convertidos, por reações enzimáticas endógenas, em ácido trans-retinoico (ATRA), a forma biologicamente ativa da vitamina A na pele.[102]

Para compreender melhor os efeitos dos retinoides na pele, é fundamental compreender o mecanismo de ação a nível celular. Inicialmente, o retinol liga-se à proteína de ligação ao retinol 4 (RBP4), que o direciona ao recetor da membrana STRA6, permitindo a sua entrada na célula.[107] Uma vez na célula, o retinol é captado pela proteína de ligação ao retinol 1 (CRBP1), que o direciona para as enzimas responsáveis pelo seu metabolismo.[107, 108]

O retinol é convertido em retinaldeído e, posteriormente, em ATRA, pelas enzimas álcool desidrogenase e retinaldeído desidrogenase, respetivamente.[107] Além disso, pode ser esterificado em ésteres de retinilo e armazenado nos queratinócitos.[108] Apesar do metabolismo principal já conhecido, os mecanismos intracelulares dos outros derivados tópicos ainda não se encontram totalmente elucidados, embora se presuma que os ésteres de retinilo sejam hidrolisados a retinol e convertidos em ATRA, conforme referido anteriormente.[107]

Os retinoides são transportados para o interior do núcleo celular, onde se ligam a um dos seus recetores, o recetor do ácido retinoico (RAR) ou o recetor X do retinoide (RXR). A ativação desses recetores resulta na heterodimerização e subsequente transcrição de genes, promovendo a proliferação e diferenciação celular. Consequentemente, observa-se um aumento do turnover celular, favorecendo uma descamação eficaz.[109] Por outro lado, os retinoides inibem a síntese das MMP, reduzindo assim a degradação das fibras de colagénio e elásticas, um fenómeno típico do envelhecimento intrínseco e agravado pela radiação UV.[99, 107, 110]

Além dos efeitos na proliferação e diferenciação, os retinoides promovem a síntese de colagénio através da estimulação dos fibroblastos dérmicos.[107] Adicionalmente, contribuem para a hidratação cutânea ao estimularem a produção de glicosaminoglicanos, moléculas que promovem a retenção de água e o espessamento da epiderme.[102, 107]

O efeito da vitamina A sobre a hiperpigmentação ainda não está totalmente esclarecido. Estudos indicam que os retinoides reduzem a expressão da enzima tirosinase, essencial para a conversão de tirosina em melanina.[102] Contudo, acredita-se que também atuam por mecanismo indiretos, nomeadamente através da estimulação da proliferação e

renovação dos queratinócitos. Ao acelerar este processo, os retinoides reduzem o tempo disponível para o acúmulo de melanina nos queratinócitos, resultando em diminuição da hiperpigmentação.[107]

Desta forma, clinicamente, observa-se uma redução das linhas finas poucos dias após o início do tratamento, devido ao espessamento rápido da epiderme. No entanto, as alterações na matriz dérmica desenvolvem-se mais lentamente, sendo os efeitos visíveis sob rugas mais profundas apenas observados após várias semanas ou meses de aplicação contínua.[102] É importante aplicar estes produtos à noite, uma vez que os retinoides são degradados quando expostos à luz.[111]

O ATRA não é utilizado em produtos cosméticos, sendo classificado como medicamento sujeito a receita médica devido ao seu potencial irritativo, podendo causar eritema, descamação, ardor e fotossensibilidade com o uso contínuo.[107] Em cosméticos, recorrem-se aos outros retinoides, considerados menos potentes que o ácido retinoico, devido à necessidade de passos metabólicas adicionais para a conversão à forma ativa.[104, 110] Apesar das dúvidas quanto à eficácia comparativa, estudos demonstram que os retinoides utilizados em cosméticos são eficazes na melhoria da aparência de rugas.[102] De modo geral, apresentam elevada potência, mesmo em concentrações tópicas inferiores a 1%, o que contribui para uma menor incidência de irritação cutânea e melhor tolerabilidade.[102, 107]

Em suma, embora persistam dúvidas quanto à eficácia dos retinoides cosméticos em comparação com o ácido retinoico, os estudos indicam que estes compostos apresentam eficácia semelhante, com menor risco de irritação cutânea, apesar da necessidade da ativação metabólica.[104] Por fim, os retinoides demonstram capacidade de reverter os efeitos do envelhecimento cutâneo, tanto intrínseco como extrínseco, promovendo a melhoria na aparência das rugas e na hiperpigmentação.[102]

3.3. Ácido hialurónico

O ácido hialurónico (AH) é um dos ingredientes mais seguros e eficazes na hidratação cutânea, sendo amplamente utilizado em produtos dermocosméticos.[112] Trata-se de um dos principais glicosaminoglicanos da matriz extracelular dérmica. No entanto, também está presente na epiderme, onde desempenha um papel na manutenção da hidratação e da função de barreira cutânea. Com o envelhecimento, verifica-se uma diminuição dos níveis epidérmicos da molécula, acompanhada de uma acumulação nas camadas dérmicas mais profundas, o que contribui para uma pele mais seca e enfraquecimento da barreira cutânea.[113]

O AH distingue-se pela sua elevada capacidade higroscópica, pelo que funciona como um reservatório natural de hidratação cutânea.[113] Assim, contribui para uma pele mais suave e luminosa, ao aumentar o teor de água na epiderme e na derme.[113, 114]

Adicionalmente, por aumentar de volume em contacto com a água, o AH preenche os espaços entre as células e suaviza a aparência de linhas finas e rugas superficiais.[112] Também participa na manutenção da integridade das fibras de elastina e colagénio. Considerando que a acumulação anormal de elastina na derme e perda de colagénio são fatores principais no aparecimento de rugas, considera-se que a melhoria observada nas rugas associada ao uso do AH se deve, em parte, a este mecanismo.[93]

A absorção percutânea do ácido hialurónico depende da sua massa molecular, fator que influencia diretamente a sua eficácia[106, 114] O AH de elevado peso molecular (>400 kDa) apresenta baixa permeabilidade, formando uma camada protetora e hidratante na superfície cutânea, limitando a perda transepidérmica de água (TEWL). Já moléculas de baixo peso molecular (<50 kDa) atingem camadas dérmicas mais profundas, promovendo uma hidratação mais marcada, aumento da elasticidade e diminuição da profundidade das rugas. Por isso, formulações que combinam essas frações de AH promovem a hidratação superficial, tal como favorecem a regeneração e preenchimento das rugas finas.[113, 114]

Em conclusão, diversos estudos demonstraram que o uso tópico de ácido hialurónico contribui para a atenuação dos principais sinais do envelhecimento cutâneo, tais como linhas finas, rugas, textura e aparência geral da pele, assim como para o aumento da luminosidade e elasticidade.[113]

3.4. α-Hidroxiácidos

Os α-hidroxiácidos (AHA) são amplamente utilizados nos produtos de dermocosmética devido à sua capacidade de promover esfoliação e renovação cutânea. Dentro deste grupo incluem-se compostos como o ácido glicólico, ácido lático, ácido cítrico e ácido málico.[115]

Cada um dos ácidos apresenta características que influenciam a intensidade da esfoliação. O ácido glicólico favorece uma esfoliação mais profunda uma que vez atravessa facilmente a epiderme, devido ao seu baixo peso molecular. Por sua vez, o efeito do ácido lático atua de forma mais suave, sendo bem tolerado por peles sensíveis. Por fim, o málico, combina a ação esfoliante com efeito hidratante, sendo mais indicados em peles maduras e/ou secas.[115]

O principal mecanismo de ação dos AHA consiste na descamação da camada córnea da epiderme. Estes compostos atuam através do rompimento das ligações entre os corneócitos, por via da quelatação dos iões de cálcio que participam na adesão celular.[102,

[115] Como resultado, promove a renovação epidérmica e contribui para uma textura mais uniforme e suave.[102, 115]

Ademais, foi demonstrado que formulações contendo 5 a 15% de ácido glicólico ou lático favorecem uma esfoliação eficaz e potenciam a síntese de colagénio e glicosaminoglicanos, através do estímulo dos fibroblastos, quando aplicadas regularmente.[115, 116] Em concentrações superiores a 20%, são geralmente aplicadas em peelings químicos realizados em contexto profissional, proporcionando resultados mais intensos ao nível da textura e das linhas finas.[115, 116] Desta forma, os AHA contribuem para a melhoria das linhas finas. Por fim, promovem a síntese de lípidos epidérmicos, como as ceramidas e o colesterol. Assim, reforçam a hidratação cutânea e a barreira cutânea.[115]

A escolha da concentração ideal de AHA em uma formulação deve se basear na sensibilidade cutânea e os resultados desejados.[115] Concentrações mais altas oferecem uma esfoliação mais intensa, porém aumentam o risco de vermelhidão e sensação de ardor.[102, 117] Já as concentrações mais baixas, geralmente entre 5 e 10%, proporcionam uma esfoliação suave e são mais apropriadas para peles sensíveis. [115]

4. Conclusão

Após a análise dos ingredientes ativos disponíveis e com evidência científica é possível organizar uma rotina de cuidados essenciais para a prevenção e tratamento dos sinais de envelhecimento cutâneo.

O passo essencial para prevenção do fotoenvelhecimento é o uso diário de protetor solar com SPF superior a 15.[93, 118] Com o envelhecimento, observa-se uma redução no número de melanócitos e, consequentemente, uma menor síntese de melanina. Como a melanina é responsável pela absorção da luz UV carcinogénica, uma pele envelhecida torna-se menos protegida contra os efeitos nocivos do sol. Assim, a proteção solar é essencial para reduzir o risco de danos cutâneos devido à radiação UV.[96] Adicionalmente, a maioria dos cosméticos antienvelhecimento requer o uso concomitante de protetor solar, como os retinoides, que sofrem fotodegradação, e dos α-hidroxiácidos, que aumentam a sensibilidade da pele à radiação UV.[111, 115]

Posteriormente, deve ser incorporado um retinoide à rotina noturna, contribuindo para a manutenção da matriz extracelular dérmica e o aumento do turnover cutâneo.[107, 118] A adição de um antioxidante à rotina diurna é igualmente essencial para a neutralização de ROS e prevenção de fotodanos.[93, 118] Pode-se ainda incorporar hidratantes com ácido hialurónico, devido às suas propriedades hidratantes e de preenchimento, e esfoliação química com AHA, dependendo da sensibilidade cutânea.[117, 118]

Esta abordagem, fundamentada nos mecanismos moleculares de cada ingrediente, permite uma rotina eficaz e baseada na ciência para um cuidado de antienvelhecimento cutâneo.

Conclusão global

O estágio curricular constitui o último passo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e mostrou-se fundamental para consolidar e aplicar, em contexto real, os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico. Através desta experiência, tive oportunidade de contactar com diferentes realidades do exercício profissional, o que contribuiu para ampliar a minha perspetiva sobre o papel do farmacêutico no sistema de saúde. Neste contexto, além de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação, desenvolvi simultaneamente competências de comunicação clara e eficaz, respondendo às necessidades do utente que recorre à farmácia como primeiro ponto de contacto com os cuidados de saúde.

Para além da aprendizagem científica, o estágio representou igualmente um processo de crescimento pessoal e profissional, constituindo uma base sólida para o futuro exercício da profissão farmacêutica, preparando-me para contribuir de forma ativa e informada para a melhoria contínua dos cuidados de saúde.

Em suma, esta etapa constitui não apenas a conclusão de um percurso académico, mas também o início de uma nova etapa, marcada pela responsabilidade de integrar ativamente a profissão farmacêutica e contribuir para a sua constante valorização junto da comunidade.

Bibliografia

1. Kaiti R, Shyangbo R, Sharma IP. Role of Atropine in the control of Myopia Progression- A Review. Beyoglu Eye J. 2022;7(3):157-166. doi: 10.14744/bej.2022.07742
2. Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. Eye Contact Lens. 2020;46(3):129-135. doi: 10.1097/icl.0000000000000677
3. Huang L, Zhang J, Luo Y. The role of atropine in myopia control: insights into choroidal and scleral mechanisms. Front Pharmacol. 2025;16:1509196. doi: 10.3389/fphar.2025.1509196
4. Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(30):E7091-e7100. doi: 10.1073/pnas.1721443115
5. Zhao C, Cai C, Ding Q, et al. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2020;20(1):478. doi: 10.1186/s12886-020-01746-w
6. Laboratório Edol. Resumo das Características do Medicamento - Atropocil. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Junho 10, 2025
7. Gan J, Li SM, Wu S, et al. Varying Dose of Atropine in Slowing Myopia Progression in Children Over Different Follow-Up Periods by Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:756398. doi: 10.3389/fmed.2021.756398
8. National Institute of Child Health and Human Development. Melatonin. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501863/. Acedido a Maio 9, 2025
9. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546664/. Acedido a Maio 9, 2025
10. Owens J, Simakajornboon N, Kotagal S, et al. Melatonin use in managing insomnia in typically developing (TD) children: A technical report. Sleep Med. 2025;128:89-94. doi: 10.1016/j.sleep.2025.01.031
11. RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL. Resumo das Características do Medicamento - Slenyto. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_pt.pdf. Acedido a Junho 15, 2025
12. Händel MN, Andersen HK, Ussing A, et al. The short-term and long-term adverse effects of melatonin treatment in children and adolescents: a systematic review and GRADE assessment. eClinicalMedicine. 2023;61:102083. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102083
13. Givler D, Givler A, Luther PM, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurol Int. 2023;15(1):518-533. doi: 10.3390/neurolint15010031
14. Chen Z, Si L, Shu W, et al. Exogenous Melatonin Regulates Puberty and the Hypothalamic GnRH-GnIH System in Female Mice. Brain Sci. 2022;12(11). doi: 10.3390/brainsci12111550

15. Boafo A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. Nat Sci Sleep. 2019;11:1-10. doi: 10.2147/nss.S181365

16. Owens J, Simakajornboon N, Kotagal S, et al. Melatonin use in typically developing (TD) children: International Pediatric Sleep Association (IPSA) Expert Consensus Recommendations for Healthcare Providers. Sleep Med. 2025;128:127-129. doi: 10.1016/j.sleep.2025.01.031

17. INFARMED. Parecer Melatonina – Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1541422/Melatonina_final_DGAV_26072016_PB.PDF/1555a5fc-e444-4ff5-be47-2cf39c985afe. Acedido a Maio 9, 2025

18. Ordem dos Farmacêuticos. Farmacêuticos alertam para o uso adequado de suplementos com melatonina. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmaceuticos-alertam-para-o-uso-adequado-de-suplementos-com-melatonina/. Acedido a Maio 9, 2025

19. Teva B.V. Resumo das Características do Medicamento - Cuitvar. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Junho 15, 2025

20. Singh D, Saadabadi A. Varenicline. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534846/. Acedido a Junho 15, 2025

21. Lawson SC, Gass JC, Cooper RK, Jr., et al. The impact of three weeks of pre-quit varenicline on reinforcing value and craving for cigarettes in a laboratory choice procedure. Psychopharmacology (Berl). 2021;238(2):599-609. doi: 10.1007/s00213-020-05713-7

22. McDonough M. Update on medicines for smoking cessation. Aust Prescr. 2015;38(4):106-111. doi: 10.18773/austprescr.2015.038

23. Dodd S, Arancini L, Gómez-Coronado N, et al. Considerations when selecting pharmacotherapy for nicotine dependence. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(3):245-250. doi: 10.1080/14656566.2018.1550072

24. Wei L, Mackenzie IS, MacDonald TM, et al. Cardiovascular risk associated with sodium-containing medicines. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(11):1515-1523. doi: 10.1517/14740338.2014.970163

25. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, et al. Sodium Intake and Hypertension. Nutrients. 2019;11(9). doi: 10.3390/nu11091970

26. Hall JE, Hall ME. Nervous Regulation of the Circulation and Rapid Control of Arterial Pressure. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Elsevier; 2021. ISBN: 978-0-323-59712-8

27. Fish LC, Murphy DJ, Elahi D, et al. Renal sodium excretion in normal aging: Decreased excretion rates lead to delayed handling of sodium loads. Geriatric Nephrology and Urology. 1994;4(3):145-151. doi: 10.1007/BF01523974

28. Organização Mundial da Saúde. Guideline: Sodium intake for adults and children. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf. Acedido a Julho 21, 2025

29. Agência Europeia de Medicamentos. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use. Acedido a Julho 21, 2025

30. Agência Europeia de Medicamentos. PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2015. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-april-2015_en.pdf. Acedido a Julho 21, 2025

31. Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica. Resumo das Características do Medicamento - Supofen 10 mg/ml solução para perfusão. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Julho 21, 2025

32. Altan Pharmaceuticals. Paracetamol Altan 10 mg/ml solución para perfusión. Ficha Técnica. Disponível em: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68474/FT_68474.html.pdf. Acedido a Julho 21, 2025

33. Humalda JK, Navis G. Dietary sodium restriction: a neglected therapeutic opportunity in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23(6):533-540. doi: 10.1097/mnh.0000000000000073

34. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. Int J Gynaecol Obstet. 2007;99 Suppl 2:S160-167. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.004

35. Organização Mundial da Saúde. Abortion care guideline. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349316/9789240039483-eng.pdf?sequence=1. Acedido a Agosto 4, 2025

36. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. Obstet Gynecol. 1999;93(2):275-280. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00436-0

37. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. Contraception. 2006;74(1):31-35. doi: 10.1016/j.contraception.2006.03.009

38. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Society of Family Planning. Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation: ACOG Practice Bulletin, Number 225. Obstet Gynecol. 2020;136(4):e31-e47. doi: 10.1097/aog.0000000000004082

39. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. Obstet Gynecol. 1997;90(1):88-92. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00111-7

40. Jahid M, Khan KU, Rehan Ul H, et al. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. Mediterr J Rheumatol. 2023;34(3):284-291. doi: 10.31138/mjr.20230801.oo

41. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1

42. Han P, Liu X, He J, et al. Overview of mechanisms and novel therapies on rheumatoid arthritis from a cellular perspective. Front Immunol. 2024;15:1461756. doi: 10.3389/fimmu.2024.1461756

43. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8

44. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur J Med Chem. 2018;158:502-516. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027

45. Liu L, Liu S, Wang C, et al. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. J Clin Rheumatol. 2019;25(5):197-202. doi: 10.1097/rhu.0000000000000810

46. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford). 2004;43(3):267-271. doi: 10.1093/rheumatology/keh088

47. Laboratórios Pfizer. Resumo das Características do Medicamento - Ledertrexato. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Agosto 16, 2025

48. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):731-742. doi: 10.1038/nrrheum.2016.175

49. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, et al. Pharmacogenetics of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review. Rev Colomb Reumatol. 2016;23(2):102-114. doi: 10.1016/j.rcreue.2016.08.002

50. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. Jama. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788

51. Direção Geral da Saúde (DGS). Saúde reprodutiva: Infertilidade - Cuidados de saúde primários. Norma nº 003/2011. Disponível em: https://platform.who.int/docs/default-

source/mca-documents/policy-documents/guideline/PRT-RH-18-08-GUIDELINE-2010-prt-2010-Infertilidade-CPS.pdf

. Acedido a Junho 25, 2025

52. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/. Acedido a Maio 1, 2025

53. Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M, editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7

54. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/. Acedido a Maio 1, 2025

55. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. Methods Mol Biol. 2014;1154:145-169. doi: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7

56. Dahan MH, Fatemi HM, Polyzos NP, et al. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. ISBN:978-0-323-85687-4

57. Chronopoulou E, Gaetano-Gil A, Shaikh S, et al. Optimizing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of clinical treatment add-ons. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(10):1919-1932. doi: 10.1111/aogs.14858

58. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020;113(2):305-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014

59. Pepe G, Locati M, Della Torre S, et al. The estrogen-macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract. Hum Reprod Update. 2018;24(6):652-672. doi: 10.1093/humupd/dmy026

60. Drummond AE. The role of steroids in follicular growth. Reprod Biol Endocrinol. 2006;4:16. doi: 10.1186/1477-7827-4-16

61. Strauss JF, III. Chapter 4 - The Synthesis and Metabolism of Steroid Hormones. In: Jerome F. Strauss RLB, editor. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 8th Edition ed: Elsevier; 2018. ISBN: 978-0323479127

62. Palermo R. Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis. Reproductive BioMedicine Online. 2007;15(3):326-337. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60347-1

63. Longo M, Liuzzi F, De Carlini S, et al. The role of LH in follicle development: from physiology to new clinical implications. Reprod Biol Endocrinol. 2025;23(Suppl 1):22. doi: 10.1186/s12958-025-01353-8

64. Orisaka M, Miyazaki Y, Shirafuji A, et al. The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: A mini-review. Reprod Med Biol. 2021;20(2):169-175. doi: 10.1002/rmb2.12371

65. Papanikolaou EG, Kolibianakis E, Devroey P. Emerging drugs in assisted reproduction. Expert Opin Emerg Drugs. 2005;10(2):425-440. doi: 10.1517/14728214.10.2.425

66. N.V. Organon. Resumo das características do medicamento - Elonva. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Junho 29, 2025

67. Ferring S.A.U. Resumo das Características do Medicamento - Menopur. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Maio 2, 2025

68. Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. Hum Reprod Update. 2009;15(3):309-321. doi: 10.1093/humupd/dmn065

69. Goa KL, Wagstaff AJ. Follitropin alpha in infertility: a review. BioDrugs. 1998;9(3):235-260. doi: 10.2165/00063030-199809030-00006

70. Merck Europe B.V. Resumo das características do medicamento - Pergoveris. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Abril 27, 2025

71. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;33(2):77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424

72. van Loenen AC, Huirne JA, Schats R, et al. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. Semin Reprod Med. 2002;20(4):349-364. doi: 10.1055/s-2002-36713

73. Shoham Z, Howles CM. Drugs used for ovarian stimulation: Clomiphene citrate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone analogs, and recombinant gonadotropins. In: Weissman A, Howles CM, et al., editors. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Boca Raton: CRC Press; 2017. ISBN: 9781351228244

74. Filicori M, Flamigni C. GnRH agonists and antagonists. Current clinical status. Drugs. 1988;35(1):63-82. doi: 10.2165/00003495-198835010-00004

75. Karten MJ, Rivier JE. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. Endocr Rev. 1986;7(1):44-66. doi: 10.1210/edrv-7-1-44

76. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. Hum Reprod Update. 2016;22(3):358-381. doi: 10.1093/humupd/dmv059

77. Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos SA, }. Resumo das características do medicamento - Decapeptyl. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Abril 27, 2025

78. N.V. Organon. Resumo das características do medicamento - Orgalutran. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Acedido a Abril 27, 2025

79. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, et al. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update. 2006;12(4):333-340. doi: 10.1093/humupd/dml001

80. Kolibianaki E, Kolibianakis E. Chapter 8 - The GnRH antagonist protocol. In: Dahan MH, Fatemi HM, et al., editors. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. p. 125-138. ISBN: 978-0-323-85687-4

81. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Gonadotropins. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548856/. Acedido a Maio 5, 2025

82. Namavar Jahromi BM, Parsanezhad MM, Shomali ZM, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. Iran J Med Sci. 2018;43(3):248-260.

83. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2024;121(2):230-245. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.11.013

84. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016;106(7):1634-1647. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.048

85. Teggo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†). Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009

86. Sighinolfi G, Grisendi V, La Marca A. How to personalize ovarian stimulation in clinical practice. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017;18(3):148-153. doi: 10.4274/jtgga.2017.0058

87. Linhares AD, Chaves FS, Amaral WNd, et al. Revisão sistemática da variação da contagem de folículos antrais ovarianos durante o ciclo menstrual. Reprod Clim. 2014;29(1):21-26. doi: 10.1016/j.recli.2014.07.002

88. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2019. ISBN:9781451189766

89. Ziegler D, Cedars MI, Randle D, et al. Suppression of the ovary using a gonadotropin releasing-hormone agonist prior to stimulation for oocyte retrieval. Fertil Steril. 1987;48(5):807-810. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59535-1

90. Pereira N, Rosenwaks Z. Chapter 9 - The long gonadotropin releasing hormone agonist IVF protocol. In: Dahan MH, Fatemi HM, et al., editors. Handbook of Current and

Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. p. 139-150. ISBN: 978-0-323-85687-4
91. Leth-Moller K, Hammer Jagd S, Humaidan P. The Luteal Phase after GnRHa Trigger-Understanding An Enigma. Int J Fertil Steril. 2014;8(3):227-234.
92. Alves PLM, Nieri V, Moreli FC, et al. Unveiling New Horizons: Advancing Technologies in Cosmeceuticals for Anti-Aging Solutions. Molecules. 2024;29(20). doi: 10.3390/molecules29204890
93. He X, Wan F, Su W, et al. Research Progress on Skin Aging and Active Ingredients. Molecules. 2023;28(14). doi: 10.3390/molecules28145556
94. Letsiou S. Tracing skin aging process: a mini- review of in vitro approaches. Biogerontology. 2021;22(3):261-272. doi: 10.1007/s10522-021-09916-z
95. Gu Y, Han J, Jiang C, et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. Ageing Res Rev. 2020;59:101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036
96. Baumann L, Saghari S. Photoaging. In: Baumann L, Saghari S, et al., editors. Cosmetic Dermatology: Principles and Practice, Second Edition: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2009. ISBN: 978-0071490627
97. Wu S, Li H, Zhang X, et al. Optical characters and texture maps of skin and the aging mechanism by use of multiphoton microscopy and optical coherence tomography. Proc SPIE 8216, Multimodal Biomedical Imaging VII. 2012. doi: 10.1117/12.906686
98. Liang Y, Su W, Wang F. Skin Ageing: A Progressive, Multi-Factorial Condition Demanding an Integrated, Multilayer-Targeted Remedy. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:1215-1229. doi: 10.2147/ccid.S408765
99. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. Int J Mol Sci. 2019;20(9). doi: 10.3390/ijms20092126
100. Stamford NP. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. J Cosmet Dermatol. 2012;11(4):310-317. doi: 10.1111/jocd.12006
101. Saghari S, Baumann L. Wrinkled Skin. In: Baumann L, Saghari S, et al., editors. Cosmetic Dermatology: Principles and Practice, Second Edition: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2009. ISBN: 978-0071490627
102. Bissett DL. Common cosmeceuticals. Clinics in Dermatology. 2009;27(5):435-445. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.05.006
103. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(7):14-17.
104. Griffiths TW, Watson REB, Langton AK. Skin ageing and topical rejuvenation strategies. Br J Dermatol. 2023;189(Supplement_1):i17-i23. doi: 10.1093/bjd/ljad282
105. Correia G, Magina S. Efficacy of topical vitamin C in melasma and photoaging: A systematic review. J Cosmet Dermatol. 2023;22(7):1938-1945. doi: 10.1111/jocd.15748

106. Imhof L, Leuthard D. Topical Over-the-Counter Antiaging Agents: An Update and Systematic Review. Dermatology. 2021;237(2):217-229. doi: 10.1159/000509296
107. Mambwe B, Mellody KT, Kiss O, et al. Cosmetic retinoid use in photoaged skin: A review of the compounds, their use and mechanisms of action. Int J Cosmet Sci. 2025;47(1):45-57. doi: 10.1111/ics.13013
108. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. Am J Clin Dermatol. 2016;17(3):265-276. doi: 10.1007/s40257-016-0185-5
109. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, et al. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. J Cutan Med Surg. 2022;26(1):71-78. doi: 10.1177/12034754211035091
110. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. J Cosmet Dermatol. 2016;15(1):49-57. doi: 10.1111/jocd.12193
111. Tashtoush BM, Jacobson EL, Jacobson MK. UVA is the major contributor to the photodegradation of tretinoin and isotretinoin: Implications for development of improved pharmaceutical formulations. Int J Pharm. 2008;352(1-2):123-128. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.10.045
112. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. Molecules. 2021;26(15). doi: 10.3390/molecules26154429
113. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, et al. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. Dermatol Ther. 2022;35(12):e15903. doi: 10.1111/dth.15903
114. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Int J Biol Macromol. 2018;120:1682-1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188
115. Karwal K, Mukovozov I. Topical AHA in Dermatology: Formulations, Mechanisms of Action, Efficacy, and Future Perspectives. Cosmetics. 2023;10(5):131. doi: 10.3390/cosmetics10050131
116. Babilas P, Knie U, Abels C. Cosmetic and dermatologic use of alpha hydroxy acids. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10(7):488-491. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07939.x
117. McCook JP. Topical Products for the Aging Face. Clinics in Plastic Surgery. 2016;43(3):597-604. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.005
118. Baumann L. How to Use Oral and Topical Cosmeceuticals to Prevent and Treat Skin Aging. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2018;26(4):407-413. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.002

Anexos

Anexo 1. Formação interna – Protocolos de estimulação ovárica nas técnicas de reprodução assistida





TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Inseminação intrauterina (IUI)

- Geralmente a primeira linha de tratamento na infertilidade;
- Simples, segura e custo-efetiva;
- **Objetivo:** aumentar a probabilidade de fertilização in vivo;
- Protocolo de estimulação de baixa complexidade
- **Taxa de sucesso:** 15 a 20% por ciclo;
- **Indicação:** mulheres jovens, com permeabilidade tubária e curta duração de infertilidade.

Fertilização in vitro (FIV)

- TRA mais comumente utilizada;
- Envolve a recolha de oócitos, seguido da fertilização realizada in vitro e posterior transferência embrionária;
- **Objetivo:** obter o maior número possível de oócitos viáveis;

Taxa de sucesso: 36,6% por ciclo;
Indicação: infertilidade tubária, infertilidade masculina, reserva ovárica reduzida, disfunção ovulatória e infertilidade inexplicável, etc.

[1] Dahan MH, Fatemi HM, Polyzos NP, et al. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. ISBN:978-0-323-85687-4
[2] Chronopoulou E, Gaetano-Gil A, Shaikh S, et al. Optimizing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of clinical treatment add-ons. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(10):1919-1932. doi: 10.1111/aogs.14858
[3] Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/. Accessed May 1, 2025
[4] McDonough M. Update on medicines for smoking cessation. Aust Prescr. 2015;38(4):106-111. doi: 10.18773/austprescr.2015.038

FÁRMACOS UTILIZADOS

Estimuladores dos folículos ováricos

São compostos pelas hormonas gonadotropinas LH e/ou FSH – papel fundamental no desenvolvimento e maturação dos folículos ováricos.

Gonadotropinas menopáusicas humanas

Obtidas através da urina de mulheres pós-menopáusicas;
- Menotropina: apresenta uma atividade biológica de FSH e LH (a última deve-se à presença de hCG);
- Urofolitropina: altamente purificada pelo que apresenta principalmente atividade FSH.

Gonadotropinas recombinantes

Altamente puras, estruturalmente muito similares à FSH endógena. Foi possível através desta moléculas demonstrar que é viável o desenvolvimento folicular adequado sem a necessidade da atividade LH.

Folitropina
- Gonadotropina recombinante FSH de curta ação;
- Necessário a administração de 7 injeções diárias.

Corifolitropina alfa
- Gonadotropina recombinante FSH de longa ação;
- Apenas 1 injeção subcutânea diária;

Lutotrofina alfa
- Gonadotropina recombinante de LH;
- Administração em associação com FSH recombinante (Folitropina + Lutotrofina).

[5] Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/. Accessed May 1, 2025
[6] Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M. editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7
[7] Ferring S.A.U. Resumo das Características do Medicamento - Menopur. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/. Accessed May 2, 2025
[8] Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. Human Reproduction Update. 2009;15(3):309-321. doi: 10.1093/humupd/dmn065
[9] Goa KL, Wagstaff AJ. Follitropin alpha in infertility: a review. BioDrugs. 1998;9(3):235-260. doi: 10.2165/00063030-199809030-00006

FÁRMACOS UTILIZADOS

Moduladores da ovulação

Utilizados como moduladores da ovulação, com o principal objetivo de prevenir a luteinização prematura.

Agonista GnRH

1. Efeito flare-up: aumento transitório da secreção de FSH e LH

Agonista GnRH → **Hipófise** → ↑LH e FSH

2. Inibição da libertação das gonadotrofinas

Agonista GnRH → Dessensibilização da **Hipófise** → ✕ LH e FSH

Antagonista GnRH

- Efeito imediato no bloqueio da libertação de gonadotropinas devido ao efeito antagonista competitivo ao nível dos recetores;
- Menor risco de desenvolvimento de Síndrome de hiperestimulação do ovário (SHO).

[6] Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M, editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7
[10] Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;33(2):77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424
[11] an Loenen AC, Huirne JA, Schats R, et al. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. Semin Reprod Med. 2002;20(4):349-364. doi: 10.1055/s-2002-36713
[12] Kolibianaki E, Kolibianakis E. Chapter 8 - The GnRH antagonist protocol. In: Dahan MH, Fatemi HM, et al., editors. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. p. 125-138. ISBN: 978-0-323-85687-4

5

FÁRMACOS UTILIZADOS

Indutores da ovulação

Utilizados para mimetizar o pico natural de LH necessário para a maturação final do oócito e a indução da ovulação, ocorrendo 36 horas após a administração.

hCG

- Estruturalmente semelhante à LH, atuando nos recetores LH;
- Associado a um risco do desenvolvimento de SHO.

Agonista GnRH

- Pode ser utilizado como indutor da ovulação quando se usa um antagonista GnRH como modulador da ovulação;
- Competem com os antagonistas, promovendo o pico de LH necessário para a indução da ovulação;
- Previne o desenvolvimento de SHO;

Desvantagem: fase lútea comprometida, sendo necessário um suporte luteal com atividade LH.

[6] Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M, editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7
[8] Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. Human Reproduction Update. 2009;15(3):309-321. doi: 10.1093/humupd/dmn065
[13] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Gonadotropins. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548856/. Accessed May 5, 2025
[14] Namavar Jahromi BM, Parsanezhad MM, Shomali ZM, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. Iran J Med Sci. 2018;43(3):248-260.
[15] Teggo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†). Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009

6

PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO

Com agonista longo

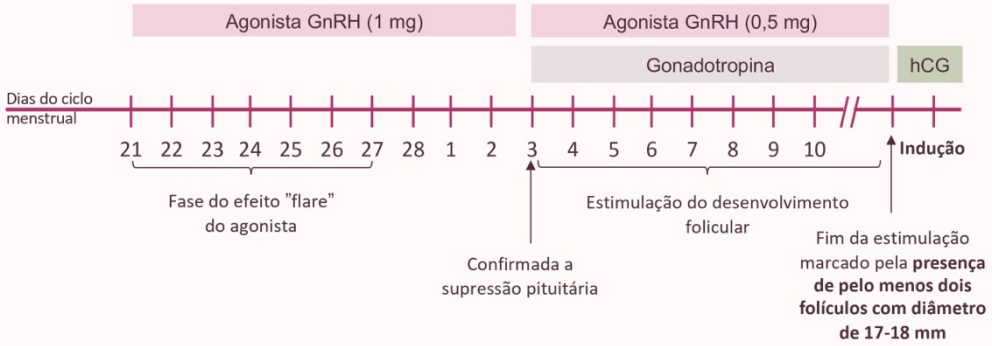


Figura 1 – Representação esquemática do protocolo de estimulação com agonista longo, ilustrando a sequência temporal da administração do agonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, em função do dia do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim *et al* [10] e Taylor *et al*[16]

[10] Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;33(2):77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424
[16] Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2019. ISBN:9781451189766

7

PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO

Com agonista curto

Em contraste ao protocolo com agonista longo, neste regime aproveita-se o efeito inicial de estimulação pituitária pelo agonista de GnRH e posterior supressão que ocorre.

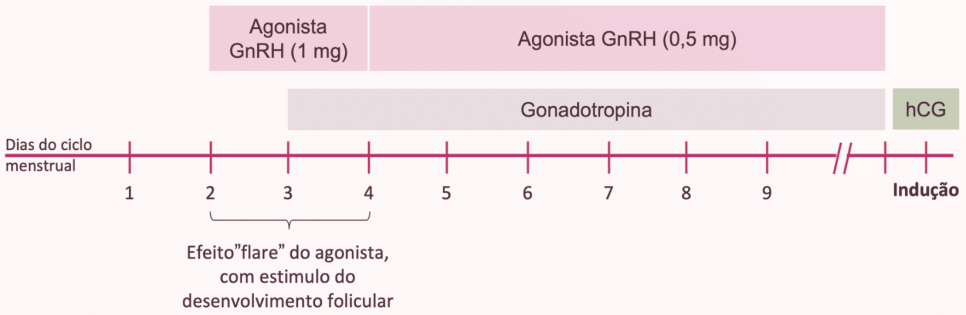


Figura 2 – Representação esquemática do protocolo de estimulação com agonista curto, ilustrando a sequência temporal da administração do agonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, em função do dia do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim *et al* e Taylor *et al.*

[6] Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M, editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7
[11] an Loenen AC, Huirne JA, Schats R, et al. GnRH agonists, antagonists, and assisted conception. Semin Reprod Med. 2002;20(4):349-364. doi: 10.1055/s-2002-36713
[10] Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;33(2):77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424
[16] Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2019. ISBN:9781451189766

8

PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO

Com antagonista

A **altura da administração do antagonista de GnRH** pode ser:

- **fixo** e começar num dia programado, sendo geralmente 5-6 dias após o inicio da estimulação;
- **flexível**, com início da administração quando o folículo atinge o diâmetro de 13-14 mm.
  - geralmente necessita de menores doses totais e permite obter melhores resultados.

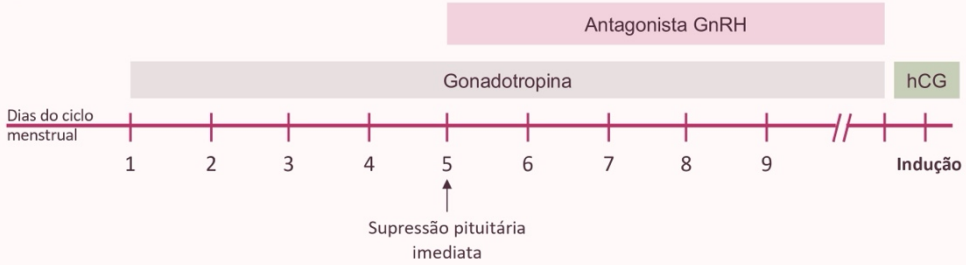


Figura 3 – Representação esquemática do protocolo de estimulação com antagonista, ilustrando a sequência temporal da administração do antagonista de GnRH, das gonadotropinas exógenas e do hCG, em função do dia do ciclo menstrual. Adaptado de Jungheim *et al*[10] e Taylor *et al*[16]

[6] Alviggi C, Conforti A, De Rosa P, et al. Drugs Used for Controlled Ovarian Stimulation. In: Skinner, K. M, editors. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 9-15. ISBN: 978-0-12-815145-7
[12] Kolibianaki E, Kolibianakis E. Chapter 8 - The GnRH antagonist protocol. In: Dahan MH, Fatemi HM, et al., editors. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. p. 125-138. ISBN: 978-0-323-85687-4
[10] Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;33(2):77-82. doi: 10.1055/s-0035-1546424
[16] Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2019. ISBN:9781451189766
[17] Pereira N, Rosenwaks Z. Chapter 9 - The long gonadotropin releasing hormone agonist IVF protocol. In: Dahan MH, Fatemi HM, et al., editors. Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility: Academic Press; 2024. p. 139-150. ISBN: 978-0-323-85687-4

9

PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO

Qual o protocolo ideal?

Os protocolos são selecionados com base na **resposta ovárica prevista**, que depende da reserva ovárica. Os biomarcadores da reserva ovárica mais utilizados são os níveis da **hormona Anti-Müllerian (HAM)** e a **contagem de folículos antrais (CFA)**.

Tabela 1 – Resumo das principais características clínicas, biomarcadores e protocolos associados à baixa e alta resposta ovárica.

	Baixa resposta ovárica	Alta resposta ovárica
Características clínicas	- Idade avançada - Ciclo menstrual curto - Cirurgia ovárica prévia - Baixo reservatório ovárico	- Idade jovem - Ciclo menstrual longo - Síndrome de ovários policístico
Valores cut-off dos biomarcadores HAM e CFA	HAM: < 0,7-1,3 ng/ml AFC: <5-7	HAM: >3,5 ng/mL AFC: >16
Protocolo recomendado	Atualmente não há evidências suficientes para recomendar um protocolo	Antagonista de GnRH

[16] Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2019. ISBN:9781451189766
[18] Linhares AD, Chaves FS, Amaral WNd, et al. Revisão sistemática da variação da contagem de folículos antrais ovarianos durante o ciclo menstrual. Reprodução & Climatério. 2014;29(1):21-26. doi: 10.1016/j.recli.2014.07.002
[19] Sighinolfi G, Grisendi V, La Marca A. How to personalize ovarian stimulation in clinical practice. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017;18(3):148-153. doi: 10.4274/jtgga.2017.0058

10

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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