



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria João Sousa Amorim

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria João Sousa Amorim

Farmácia Barreiros Bessa

Janeiro a Maio 2025

Unidade Local de Saúde de Matosinhos- Hospital Pedro Hispano

Maio a Julho 2025

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

Orientador: Professor Doutor Susana Isabel Pereira Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a Mariana Magalhães

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Filipe Pontes

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, 17 de setembro de 2025

Maria João Sousa Amorim

Resumo

Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de estagiar em três locais distintos, que abrangeram diferentes áreas da prática farmacêutica. A farmácia comunitária esteve dividida em dois setores complementares. Inicialmente, estive no laboratório de manipulação da Farmácia Barreiros, onde participei na preparação de diversos medicamentos manipulados. Neste contexto, selecionei a minha primeira atividade prática relacionada com a utilização da gabapentina no âmbito da medicina veterinária. Posteriormente, desloquei-me para a Farmácia Barreiros Bessa, onde desenvolvi duas atividades de relevo. A primeira consistiu na educação para a saúde da população sobre o uso correto dos dispositivos inalatórios, essencial para a otimização do tratamento de doenças respiratórias. A segunda atividade centrou-se no serviço de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, destacando a sua importância no acesso facilitado e na continuidade dos cuidados de saúde à comunidade.

Para além das atividades práticas, fiz uma revisão bibliográfica em dois temas de grande relevância atual: a vitamina D e a sua possível relação com a Síndrome Metabólica, e a utilização do *Ginkgo biloba* na Doença de Alzheimer. Estes temas foram selecionados pela crescente procura em suplementação nutricional e pelo aumento da prevalência das doenças neurodegenerativas, respetivamente, permitindo-me aprofundar o conhecimento em áreas emergentes da saúde pública.

Na farmácia hospitalar, onde estagiei durante dois meses, selecionei três atividades de grande importância clínica e técnica. Na Unidade de Preparação de Citotóxicos, colaborei no reporte de uma reação adversa grave a um medicamento, contribuindo para a farmacovigilância e segurança do doente. Na Unidade de Preparações Estéreis participei na preparação de uma solução oral de morfina destinada ao serviço de Neonatologia e na Unidade de Validação Farmacêutica realizei uma intervenção farmacêutica durante a validação das prescrições médicas, reforçando o papel do farmacêutico na otimização da terapêutica e na minimização de erros de prescrição.

Agradecimentos

A conclusão deste estágio curricular e a elaboração deste relatório representam uma etapa fundamental no meu percurso académico e pessoal, e não teria sido possível sem o apoio, orientação e incentivo de várias pessoas a quem quero expressar a minha sincera gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Professora Susana Casal, pela orientação dedicada, pelo rigor científico transmitido e pela disponibilidade ao longo de todo este processo. O seu acompanhamento foi essencial para o desenvolvimento dos meus conhecimentos e para a realização das atividades desenvolvidas durante o estágio. Deixo também um agradecimento especial aos monitores que me acompanharam nas diferentes áreas do estágio: Dr. Filipe Pontes, pela sua orientação e apoio na farmácia comunitária, e Dr^a Mariana Magalhães, pelo suporte e ensino durante o período na farmácia hospitalar. A partilha do vosso conhecimento e experiência foram fundamentais para a minha aprendizagem prática e crescimento profissional.

Quero ainda agradecer à minha amiga Catarina, pela companhia, apoio constante e motivação que tornaram esta jornada mais leve e enriquecedora.

No plano pessoal, a minha maior gratidão dirige-se às minhas famílias — a minha e a do Diogo — que foram verdadeiros pilares ao longo deste percurso. À minha mãe e ao meu irmão, que sempre acreditaram nas minhas capacidades e me apoiaram com amor incondicional, agradeço por todas as palavras de encorajamento, paciência e sacrifícios que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui. A ausência do Nuno deixa uma saudade imensa, mas a sua força e determinação continuam a inspirar-me e a guiar-me nos momentos mais difíceis. Ao Diogo, agradeço por ser uma presença constante de apoio, compreensão e motivação, ajudando-me a superar os desafios com serenidade. À sua família, sou grata por me receberem com tanto carinho, por criarem um ambiente de afeto e conforto que fez toda a diferença nesta fase exigente da minha vida.

A todos vós, o meu muito obrigado. Sem o vosso contributo, esta caminhada teria sido muito mais difícil e menos plena.

Índice geral

Índice

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Atividades desenvolvidas.....	2
Atividade 1: Utilização da gabapentina na medicina veterinária	2
Atividade 2: A importância da correta utilização dos dispositivos inalatórios	4
Atividade 3: A importância da dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade ...	5
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	7
1-Contextualização do estágio curricular	7
2-Cronograma e sua explicação	8
Atividade 1: Notificação de reação adversa à Unidade de Farmacovigilância do Porto	11
Atividade 2: Produção de solução oral de morfina para o serviço de neonatologia	12
Atividade 3: Intervenção farmacêutica na validação das prescrições médicas	14
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	16
Tema 1 – Vitamina D: um parceiro no controlo da obesidade e da síndrome metabólica	16
Introdução.....	16
A Vitamina D	16
Metabolismo da vitamina D	18
Obesidade e Síndrome Metabólica.....	19
A vitamina D e a resistência à insulina	21
Vitamina D e a Síndrome Metabólica	22
Estudos clínicos e controvérsias na suplementação	22
Conclusão.....	24
Tema 2 – A utilização do <i>Gingko biloba</i> na Doença de Alzheimer.....	26
Introdução.....	26
A Doença de Alzheimer	27
A fitoterapia e o <i>Gingko biloba</i>	29
Possíveis mecanismos neuroprotetores do <i>Gingko Biloba</i>	30
Atividade antioxidante do <i>Gingko Biloba</i>	30
Redução de depósitos de placa β -amiloide e da proteína tau do <i>Gingko Biloba</i>	31

Atividade anti-apoptótica do <i>Ginkgo Biloba</i>	32
Atividade anti-inflamatória do <i>Ginkgo Biloba</i>.....	32
Efeitos do Ginkgo biloba na regulação da neurotransmissão.....	33
Conclusão	35
Conclusão global	36
Bibliografia	37
Anexos	41

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Tabela 1: Atividades desenvolvidas no laboratório de manipulados da Farmácia Barreiros.....	2
Tabela 2- Cronograma das atividades realizadas na farmácia hospitalar.....	10
Tabela 3- Critérios harmonizados para diagnóstico de Síndrome Metabólica na população europeia.....	20
Figura 1- Metabolismo da vitamina D no organismo.....	19
Figura 2- Sumário dos mecanismos patológicos da Doença de Alzheimer.....	28
Anexo 1- Panfleto sobre a gabapentina em uso veterinário.....	41

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT1 – 5-Hydroxytryptamine receptor

A β – β -amiloide

APP – Amyloid Precursor Protein

ApoE – Apolipoproteína E

CYP – Citocromo P450

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EGb 761 – Extrato padronizado de *Ginkgo biloba*

HDL – High-Density Lipoprotein

IL- Interleucina

IMC- Índice de massa corporal

IRS – Insulin Receptor Substrate

NADPH – Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

PD – Programmed death

PD-L – Programmed death-ligand

PGE₂ – Prostaglandina E₂

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UI –Unidade internacional

UVB –Ultravioleta B

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária desenvolveu-se em dois locais distintos pertencente ao mesmo grupo: no laboratório de manipulados da Farmácia Barreiros e na Farmácia Barreiros Bessa. No primeiro, onde estive no primeiro mês, tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados de variadas formas farmacêuticas, desde cápsulas e pós farmacêuticos, a suspensões, soluções, cremes, entre outros. Todas as formulações seguem uma ficha de preparação, onde constam as quantidades a ser utilizadas, métodos de preparação, e que deve ser assinada pelo executante e por um supervisor. Este mês permitiu-me consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, nomeadamente nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica. Após o primeiro mês, transitei para a Farmácia Barreiros Bessa, onde tive a oportunidade de conhecer todo o funcionamento da farmácia comunitária, desde o *backoffice* até ao contacto com o utente, e aí permaneci até ao final. Esta farmácia localiza-se perto de várias clínicas, nomeadamente do Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros, Clínica Bessa e a Clínica Arte Veterinária. Nos arredores da farmácia existem também a Escola Básica e Secundária de Fontes Pereira de Melo, a Escola Básica e Secundária Clara de Resende, o Estádio do Bessa, e o Boavista Futebol Clube.

A Farmácia do Bessa funciona desde as 8h30m às 21h de segunda a sexta-feira e das 9h às 19h ao sábado, estando encerrada aos domingos e feriados. Para além da zona de atendimento, existem ainda 3 gabinetes com total privacidade. Num deles ocorre a medição de parâmetros físicos e bioquímicos (pressão arterial, glicemia, colesterol total, etc), o segundo gabinete é utilizado para as consultas de nutrição que a farmácia disponibiliza aos seus utentes e é também utilizado para as formações internas da equipa; o terceiro gabinete é de uso exclusivo para a administração de medicamentos injetáveis. A equipa da Farmácia do Bessa é composta por 4 farmacêuticos, entre eles o diretor técnico, e uma técnica auxiliar de farmácia.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se descritas as principais atividades desenvolvidas no laboratório de manipulados da Farmácia Barreiros, que está dividido em 3 laboratórios distintos: o laboratório de semissólidos e líquidos, o laboratório de cápsulas, e o laboratório de medicamentos homeopáticos. Estive uma semana em cada um destes laboratórios, a auxiliar na produção de todas as formas farmacêuticas inerentes a cada um deles. Na 4ª e última semana de estágio no laboratório de manipulados, dediquei-me à parte final das preparações, em que se faz a rotulagem, cartonagem e envio dos medicamentos, seja para o balcão (para ser entregue ao utente), seja para outras farmácias.

Tabela 1- Atividades desenvolvidas no laboratório de manipulados da Farmácia Barreiros

Semana	Atividades desenvolvidas
16-23 janeiro	Preparação de cremes, pomadas, géis, soluções, suspensões, pós cutâneos e óvulos.
23-30 janeiro	Preparação de grânulos e soluções homeopáticas simples e compostas.
30 janeiro a 6 de fevereiro	Preparação de cápsulas e pós medicamentosos.
6-13 fevereiro	Rotulagem e embalagem secundária de todas as preparações produzidas.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização da gabapentina na medicina veterinária

Contextualização: Durante o período de estágio no laboratório de manipulados da Farmácia Barreiros, surgiu um pedido de um manipulado de gabapentina para uso veterinário. Este pedido suscitou algumas dúvidas entre a equipa do laboratório, que desconheciam esta indicação. Tornou-se assim pertinente aprofundar este tema, tendo-me proposto a fazê-lo e a apresentar à equipa numa breve sessão de esclarecimento.

Desenvolvimento: Devido ao escasso arsenal terapêutico veterinário é comum na medicina veterinária a utilização de fármacos que não estão indicados para animais.¹ A

manipulação destes fármacos é de extrema importância, de forma a adaptar as dosagens às espécies a que se destinam, para que possam ser eficazes e seguros.

A gabapentina é um fármaco indicado para epilepsia e para o tratamento da dor neuropática periférica em humanos.² Na veterinária, a gabapentina é utilizada em *off-label* para o tratamento destas mesmas condições e também para controlo de ansiedade.³ A gabapentina liga-se à subunidade $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) dos canais de cálcio dependentes da voltagem, reduzindo a entrada de cálcio nos neurónios pré-sinápticos, diminuindo a libertação de neurotransmissores excitatórios.³ Este mecanismo explica o porquê da gabapentina ser utilizada nas condições supra-mencionadas: ao diminuir a neurotransmissão excitatória vai surtir um efeito anticonvulsivo, e relativamente à analgesia, a gabapentina atua não só na espinal medula, mas também em centros encefálicos superiores (locus coeruleus), onde vai inibir as vias descendentes da dor.³ Este fármaco não está indicado para o tratamento da ansiedade, mas estudos demonstram que tem sido eficaz para o controlo da ansiedade pré-procedimentos veterinários, nomeadamente em gatos.⁴

Uma vez que o laboratório da Farmácia Barreiros dispunha do princípio ativo (gabapentina) sem ser necessário a utilização de formas farmacêuticas comerciais, torna-se então possível a produção tanto de cápsulas, como de suspensão oral. Relativamente às suspensões orais, o laboratório dispõe de excipientes para melhorar a palatabilidade, dependente da espécie a que se destinam (aroma a carne, atum, vegetais...) e é utilizado um veículo líquido ao qual se conhece a estabilidade com a gabapentina para esta formulação.⁵ Quanto às cápsulas, o facto de o laboratório dispor da matéria-prima é vantajoso uma vez que utilizando, por exemplo, cápsulas comerciais, estas teriam um conjunto mais vasto de excipientes, que poderiam ser prejudiciais ou provocar intolerâncias ao animal, uma vez que apenas há estudos no uso humano; desta forma, ao serem produzidas cápsulas, o laboratório utiliza apenas a matéria-prima e celulose microcristalina, que é uma substância inerte, de forma a fazer o enchimento volumétrico das cápsulas.⁶

As dosagens são sempre indicadas nas prescrições pelo médico veterinário prescriptor e dependem da finalidade terapêutica.³ Geralmente, na prescrição vem indicada a quantidade final e a dosagem do medicamento (por exemplo, 30 cápsulas de 25 mg ou 100mL de solução de gabapentina a 5%). Assim, no laboratório apenas temos de calcular a

quantidade de matéria-prima e dos restantes constituintes a pesar. Na produção de cápsulas, deve ser feita uma mistura homogénea da gabapentina e da celulose, de forma a garantir que todas as cápsulas têm a quantidade indicada de fármaco. Já na produção da suspensão oral, devemos pesar rigorosamente a quantidade de fármaco e homogeneizar a suspensão.

Para uma melhor consolidação e utilidade da informação agregada, elaborei um pequeno documento resumo (anexo), entregue aos membros da equipa e guardado para memória futura no laboratório. Importante salientar que os utentes contactam frequentemente o laboratório a solicitar esclarecimentos, à semelhança do que acontece no atendimento ao balcão, e daí advém a necessidade de formação constante, não só da equipa que contacta diretamente com o público, mas também dos profissionais que trabalham nos “bastidores”, garantindo a qualidade e segurança dos medicamentos manipulados.

Conclusão: Esta tarefa demonstrou não só a importância de fazer uma correta pesquisa bibliográfica e respetiva síntese da informação, de forma a apresentar informação importante e precisa, mas também a necessidade contínua de formação e atualização dos profissionais de saúde, essencial para assegurar a prática baseada na melhor evidência disponível, permitindo uma abordagem mais eficaz e fundamentada na tomada de decisões clínicas.

Atividade 2: A importância da correta utilização dos dispositivos inalatórios

Contextualização: A via inalatória é a via preferencial para a administração de fármacos nas doenças respiratórias, nomeadamente a doença pulmonar obstrutiva crónica e a asma.⁷ Em Portugal, cerca de 76% dos utentes que utilizam um dispositivo inalador pressurizado doseável e 49-56% dos que utilizam estes dispositivos associados a câmaras expansoras, cometem pelo menos um erro na administração destes fármacos.⁸

Desenvolvimento: Dada a informação supramencionada e a quantidade de utentes que utilizam este tipo de terapêutica, propus-me a fazer uma reeducação a todos os utentes

que me abordavam no atendimento. Esta atividade demonstra-se de grande importância uma vez que a má utilização destes dispositivos vai implicar um mau controlo das patologias e uma má gestão da doença, que vai levar a uma pior qualidade de vida dos utentes e possível piora do seu estado de saúde.⁸ Uma vez que existe uma vasta oferta de dispositivos inalatórios, esta atividade obrigou-me também a estudar todos estes dispositivos de forma a conseguir dar o melhor acompanhamento possível aos utentes. Assim, quando observava num atendimento que o utente tinha prescrito um destes dispositivos, questionava a técnica utilizada. Ao questionar os utentes, facilitava-me a perceção dos erros e consequente correção dos mesmos. Os erros mais comuns que detetei foram a falta de expiração inicial forçada nos dispositivos que assim o requeriam, a não agitação prévia da embalagem, e a falta lavagem da cavidade oral no fim das administrações. Após deteção dos erros, procedia à efetivação da técnica com dispositivos semelhantes mas com placebo, disponíveis na farmácia, de modo a conseguir demonstrar visualmente os erros cometidos, facilitando a compreensão e subsequente correção das falhas. Após todas as dúvidas esclarecidas, fazia questão de imprimir os folhetos correspondentes aos dispositivos inalatórios disponibilizados na plataforma Sifarma, de forma a permitir que os utentes pudessem visitar todos os conceitos caso surgisse alguma dúvida após saída da farmácia, disponibilizando-me sempre também para esclarecer quaisquer dúvidas, seja por telefone, seja novamente pessoalmente.

Conclusão: Esta atividade contribuiu não só para o meu conhecimento sobre os diferentes dispositivos inalatórios disponíveis no mercado, mas principalmente para a melhoria da qualidade de vida dos utentes. Esta atuação reforça o papel do farmacêutico como profissional de saúde de proximidade, promovendo a confiança nos farmacêuticos, elevando os cuidados de saúde prestados na farmácia comunitária e promovendo a melhoria da saúde da comunidade.

Atividade 3: A importância da dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade

Contextualização: A Farmácia Barreiros Bessa dispõe do serviço de dispensa de medicamentos hospitalares na farmácia comunitária. Apesar de ser uma farmácia bastante

central, na cidade do Porto, este serviço é de extrema importância para os utentes que deles usufruem.

Desenvolvimento: O serviço de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade tem como finalidade facilitar a adesão à terapêutica a utentes que tenham uma maior dificuldade em deslocar-se ao hospital: seja por problemas de mobilidade, seja devido à distância geográfica - problema maior geralmente no interior do país - ou outros motivos distintos.⁹ Este serviço apenas pode ser realizado por farmacêuticos, garantindo assim que os utentes têm o acompanhamento e atendimento personalizado necessário: garantir que estão a aderir à terapia, controlar possíveis efeitos secundários e ajudar em quaisquer dúvidas ou reservas que possam surgir. Este projeto inclui tratamento para diversas patologias, nomeadamente a VIH/SIDA, neoplasia da mama e da próstata ⁹. A escolha da adesão a este serviço é feita pelo utente, que pode escolher o local (entre uma lista de locais estabelecidos) em que lhe é mais conveniente fazer o levantamento da medicação. É importante salientar que este serviço apenas decorre quando o utente já tem uma terapêutica estabilizada, devidamente certificada pelo médico prescritor. Isto significa que o farmacêutico comunitário não vai ter qualquer papel na gestão da terapêutica, mas pode sempre ajudar em possíveis dúvidas que possam surgir com o passar do tempo e garantir que está tudo a correr conforme expectado pela equipa dos serviços hospitalares. ¹⁰

Aquando do meu estágio, a Farmácia Barreiros Bessa tinha apenas um utente a usufruir deste serviço, o qual eu tive a oportunidade de acompanhar mensalmente. Apesar do utente conhecer já a terapêutica, o papel do farmacêutico passa por oferecer informação e esclarecer qualquer tipo de dúvidas que possam surgir ao doente em cada dispensa. Assim, efetuei sempre a verificação do documento de identificação do doente, realizei a dispensa, e conduzi uma breve entrevista ao doente, para garantir que o mesmo estava a cumprir a terapêutica, que tinha uma boa adesão, inquiri também sobre possíveis efeitos secundários, para verificar se o medicamento continuava a ser bem tolerado pelo doente e se existiam algumas queixas ou dúvidas nas quais pudesse ajudar.

Conclusão: Este serviço demonstra o avanço na melhoria dos cuidados de saúde e aproximação à comunidade, promovendo a acessibilidade, reduzindo custos, melhorando a adesão à terapêutica e reforçando o papel do farmacêutico na gestão da terapia,

contribuindo para uma melhor gestão dos recursos humanos na prestação de cuidados de saúde.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu entre os meses de maio e julho, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pedro Hispano, pertencente à Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Esta unidade hospitalar, localizada na Rua Dr. Eduardo Torres, assume funções centrais no circuito do medicamento da Unidade, assegurando a receção, armazenamento, preparação e distribuição de medicamentos a todas as unidades da instituição.

Durante este período, a integração nas atividades dos serviços farmacêuticos foi realizada sob a orientação da Dr.^a Mariana Magalhães, contando com a supervisão da Diretora de Serviço, Dr.^a Cristina Paiva. A experiência decorreu em articulação com a equipa de farmacêuticos hospitalares, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais, promovendo uma visão multidisciplinar e integrada do funcionamento do serviço.

Os Serviços Farmacêuticos estão situados no piso -1 do hospital, operando entre as 08h00 e as 20h00 nos dias úteis, e das 08h00 às 16h00 aos sábados, encontrando-se encerrados aos domingos e feriados. Esta unidade física compreende diversas áreas funcionais, nomeadamente a sala de validação de prescrições no âmbito da Distribuição Individual Diária de Dose Unitária, a área de preparação respetiva, a zona de Distribuição Clássica e a Unidade de Reembalamento. Estão igualmente incluídas áreas específicas para os medicamentos controlados (sala de estupefacientes e hemoderivados), bem como as salas de limpos e sujos, a área de receção e um armazém que integra duas câmaras frigoríficas para armazenamento de medicamentos sujeitos a cadeia de frio.

Em articulação com estas áreas opera também o Setor de Logística, responsável pela gestão de stocks, receção de encomendas, armazenamento e distribuição interna de medicamentos e dispositivos médicos. Este setor assegura a rastreabilidade e o fluxo

contínuo dos produtos, contribuindo diretamente para a eficiência do circuito do medicamento e para a minimização de ruturas de stock.

Adicionalmente, neste piso funcionam unidades especializadas como a Unidade de Ensaios Clínicos, a Unidade de Preparação de Citotóxicos e a Unidade de Preparação de Estéreis. A inexistência de uma Unidade de Preparação de Não Estéreis obriga, sempre que necessário, à solicitação de formulações manipuladas a farmácias comunitárias externas devidamente protocoladas.

No piso 0 localizam-se as farmácias de ambulatório: uma de âmbito geral e outra dedicada à área oncológica. A farmácia de ambulatório geral está em funcionamento de segunda a sexta-feira, entre as 08h45 e as 16h00, situada junto às consultas externas e ao balcão do utente, o que facilita o acesso e assegura privacidade no atendimento. A farmácia de ambulatório oncológico opera das 08h30 às 12h30 e das 13h30 às 16h00, nos dias úteis, estando localizada junto ao Hospital de Dia, com entrada independente pelo exterior da unidade hospitalar.

Os Serviços Farmacêuticos participam ainda na Comissão de Farmácia e Terapêutica da instituição, órgão multidisciplinar que tem como missão assegurar a utilização racional do medicamento, avaliar propostas de inclusão de novos fármacos no formulário terapêutico, e definir protocolos terapêuticos internos baseados em critérios de eficácia, segurança e custo-efetividade. A sua atuação é essencial na promoção de boas práticas clínicas e farmacoterapêuticas, contribuindo para a melhoria contínua da qualidade assistencial.

Ao longo do estágio, foi possível realizar uma rotação estruturada por todas as áreas dos serviços farmacêuticos, o que proporcionou uma compreensão aprofundada da organização interna, dos fluxos de trabalho e da relevância destes serviços na garantia da eficácia terapêutica, segurança do doente e qualidade da assistência farmacêutica prestada. A colaboração multidisciplinar demonstrou ser um fator determinante para o bom funcionamento do sistema de saúde hospitalar.

2-Cronograma e sua explicação

O meu estágio iniciou na Unidade de Ensaios Clínicos, onde consolidei os fundamentos teóricos associados aos ensaios clínicos, e percebi toda a documentação

necessária para conduzir um estudo, nomeadamente todos os procedimentos e registos essenciais para o bom funcionamento do estudo. O papel do farmacêutico nesta área, para além de assegurar a dispensa dos medicamentos experimentais, passa por fazer a validação da receção dos medicamentos experimentais, verificar a adesão à terapêutica, e manter todos os registos devidamente atualizados nos dossiers respetivos a cada estudo.

Na semana seguinte, estive na Unidade de Preparação de Citotóxicos, onde acompanhei um farmacêutico na validação das prescrições médicas, nomeadamente quanto à adequação do fármaco para determinada patologia, dosagens e possíveis alterações de dose. Após a validação, um técnico de diagnóstico e terapêutica elabora tabuleiros onde coloca todo o material necessário para a preparação, procede à sua desinfecção e envia para a câmara de fluxo laminar, onde se encontra um técnico de diagnóstico e terapêutica e um farmacêutico- o técnico faz a manipulação dos fármacos, enquanto que o farmacêutico faz a dupla verificação de todas as etapas críticas do procedimento (por exemplo medição de volumes) após estarem prontos, os medicamentos saem da câmara e são enviados para o Hospital de Dia, sendo esse transporte garantido por um assistente operacional. Nesta unidade tive a oportunidade de desenvolver a minha primeira atividade, em que acompanhei uma notificação de uma reação adversa a um medicamento.

Posteriormente, estive na Unidade de Preparações Estéreis, onde se preparam maioritariamente bolsas de nutrição parentérica e se faz a aditivação de bolsas comerciais. Tive a oportunidade de executar uma solução oral de morfina para um neonato que se encontrava na unidade de neonatologia do hospital, integrando assim, a minha segunda atividade do estágio. Ainda nesta semana, acompanhei a rota dos estupefacientes e hemoderivados, onde auxiliei na receção, preparação e distribuição para todos os serviços. Os estupefacientes são colocados em sacos opacos, com a identificação de ser um produto estupefaciente, a identificação do serviço a que se destinam e devidamente selados, para evitar extravios. Quanto aos hemoderivados, devem ser sempre acompanhados do respetivo Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de medicamentos derivados do plasma humano.

Posteriormente, acompanhei a dispensa em ambas as farmácias de ambulatório, onde tive um contacto mais direto com os doentes do hospital e percebi as diferentes patologias que estas abrangem.

Quanto à validação farmacêutica, foi a área onde estive um período mais prolongado de tempo, e consegui perceber o contacto direto entre médicos e farmacêuticos aquando da validação das prescrições, para além de acompanhar a monitorização da farmacocinética de medicamentos com margem terapêutica estreita, e fazer vários cálculos de clearance renal para verificar se os fármacos prescritos estavam de acordo com a função renal dos doentes. Nesta unidade, realizei a minha terceira atividade. Quanto à execução da preparação da medicação, quer por Distribuição Clássica, quer para os centros de saúde da Unidade Local de Saúde, quer no reembalamento, é da responsabilidade dos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica.

Por último, acompanhei a diretora do serviço, Dr^a Cristina Paiva na parte logística dos serviços farmacêuticos, nomeadamente pedidos de encomenda de fármacos, e na pesquisa relativamente à Comissão de Farmácia e Terapêutica, onde consegui perceber a importância desta equipa multidisciplinar para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde prestados.

Todas estas atividades estão sumariadas na tabela 2.

Tabela 2- Cronograma das atividades realizadas na farmácia hospitalar

Atividades	Maio			Junho			Julho		
Unidade de Ensaio Clínicos		X							
Unidade de Preparação de Citotóxicos			X						
Unidade de Preparação de Estéreis				X					
Rota dos Estupefacientes e Hemoderivados				X					
Farmácia de Ambulatório					X				
Farmácia de Ambulatório de Oncologia					X				
Validação farmacêutica					X	X			
Distribuição Clássica							X		
Rota de distribuição dos centros de saúde							X		
Unidade de Reembalamento							X		
Gestão e logística								X	
Comissão de Farmácia e Terapêutica								X	

Atividade 1: Notificação de reação adversa à Unidade de Farmacovigilância do Porto

Contextualização: O papel do farmacêutico na Unidade de Preparação de Citotóxicos é de extrema importância nomeadamente na validação das prescrições, de forma a verificar se a terapêutica está ajustada às patologias, se as dosagens estão adequadas, entre outros. Assim, quando existe uma alteração de dose entre sessões de tratamento, é necessário verificar se a alteração foi ou não intencional.

Desenvolvimento: Os medicamentos citotóxicos são, muitas vezes, mal tolerados e estão acompanhados de diversos efeitos secundários indesejáveis. Apesar de a terapêutica só ser instaurada se o corpo clínico achar que os possíveis efeitos secundários são justificados pela melhoria clínica e esta ter um maior peso relativamente aos efeitos indesejáveis que, muitas das vezes, são apenas sintomas leves, existem também efeitos que podem levar à suspensão temporária ou mesmo definitiva da terapêutica. Desta forma, o farmacêutico que valida as prescrições destes tratamentos deve ter especial atenção se verificar que existe uma alteração de dosagem entre sessões. Geralmente, quando existe uma redução de dose, é porque o doente apresentou algum tipo de toxicidade ou não tolerou bem o tratamento.

O fármaco em questão nesta atividade, é o Nivolumab, anticorpo monoclonal que se liga ao recetor PD-1, presente na superfície das células T, inibindo-as. Em situações fisiológicas, quando o recetor PD-1 se liga aos seus ligandos, PD-L1 ou PD-L2, a ligação provoca uma redução da atividade das células T, diminuindo a sua proliferação. Estes ligandos podem ser expressos por células tumorais, escapando assim, ao sistema imunitário. O Nivolumab impede a ligação do PD-1 aos ligandos, bloqueando esta via de sinalização inibitória do sistema imunitário, permitindo que as células T mantenham ou recuperem a sua atividade, promovendo uma resposta imune mais eficaz contra as células tumorais.¹¹ Desta forma, quando estive presente na validação nesta unidade, observei um caso em que o utente tinha suspenso o tratamento com este fármaco por reação anafilática. O farmacêutico tem o dever de notificar as reações adversas das quais tem conhecimento no sistema da Unidade de Farmacovigilância do Porto, e no seguimento deste caso clínico, tive

a oportunidade de acompanhar o preenchimento do questionário para elaborar a respetiva notificação.

A notificação de reações adversas a medicamentos constitui uma componente essencial da farmacovigilância, sendo fundamental para a melhoria contínua do perfil de segurança dos medicamentos. Através da notificação sistemática de reações adversas, é possível otimizar bases de dados nacionais e internacionais, contribuindo para o controlo da segurança pós-comercialização. A participação ativa dos profissionais de saúde neste processo é determinante para a proteção da saúde pública.

Conclusão: O farmacêutico desempenha um papel central na identificação, avaliação e notificação de reações adversas a medicamentos, sendo um dos principais intervenientes no sistema de farmacovigilância. No contexto hospitalar, o farmacêutico está numa posição privilegiada para detetar eventos adversos inesperados ou graves, sobretudo em populações vulneráveis, como idosos, doentes polimedicados ou em terapêuticas complexas. Para além da deteção, o farmacêutico é responsável por comunicar essas reações ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Esta ação contribui diretamente para a avaliação contínua da segurança dos medicamentos, permitindo a atualização dos seus perfis de risco e a emissão de alertas de segurança. O farmacêutico tem ainda um papel relevante na sensibilização de outros profissionais de saúde e utentes para a importância da notificação espontânea, fomentando uma cultura de segurança na prática clínica.

Atividade 2: Produção de solução oral de morfina para o serviço de neonatologia

Contextualização: Durante a minha passagem na Unidade de Preparação de Estéreis, encontrava-se, no serviço de neonatologia, um neonato que necessitou da manipulação de uma solução oral de morfina. A prescrição foi enviada para a Unidade, onde executámos uma ficha de preparação tendo em conta o peso do neonato, para que tivesse uma correta dosagem.

Desenvolvimento: Recém-nascidos internados em unidades de cuidados intensivos de neonatologia são frequentemente sujeitos a múltiplos procedimentos invasivos e dolorosos, sobretudo os mais prematuros ou clinicamente instáveis. Nestes contextos, a

gestão eficaz da dor torna-se essencial, sendo os analgésicos opioides amplamente utilizados como primeira linha de intervenção farmacológica. Estes fármacos são reconhecidos pela sua capacidade de proporcionar analgesia e sedação em todas as faixas etárias, sendo particularmente relevantes no alívio da dor moderada a intensa em recém-nascidos criticamente doentes.¹² Para além desta utilização, a solução de morfina é também utilizada em neonatos para o tratamento do síndrome de abstinência neonatal, decorrentes da exposição a opióides durante a gestação.¹³

Apesar de existirem já formulações orais de morfina, as dosagens são muito superiores às utilizadas em neonatologia. Assim, foi necessário elaborar um protocolo de preparação através da utilização da solução oral, diluída com recurso a água esterilizada, de forma a obter a dosagem prescrita pelo médico, ajustada ao peso e condição clínica do neonato. Neste contexto, como farmacêuticos, intervimos na definição da metodologia de diluição, validamos a estabilidade e compatibilidade da solução resultante, e asseguramos que a concentração final permite uma administração precisa e segura, adequada à condição clínica do recém-nascido. Esta intervenção inclui a elaboração da ficha de preparação com todos os parâmetros críticos — volume a utilizar, tempo de validade, condições de armazenamento, e modo de administração —, bem como a dupla verificação dos cálculos e da execução prática. Adicionalmente, foram tidas em conta as boas práticas de preparação em ambiente estéril e os requisitos específicos relacionados com a via de administração, assegurando que o produto final cumpre os critérios de qualidade exigidos para este grupo populacional de elevado risco.

Conclusão: O papel do farmacêutico não se limita à aplicação rigorosa de protocolos previamente estabelecidos. Graças à sua formação científica e competência técnica, o farmacêutico dispõe de valências que lhe permitem também participar ativamente na elaboração, adaptação e validação de protocolos terapêuticos, bem como na otimização de formulações farmacêuticas, sempre com o objetivo de assegurar a segurança, eficácia e qualidade do tratamento farmacológico.

Atividade 3: Intervenção farmacêutica na validação das prescrições médicas

Contextualização: No período em que estagiei na área de validação farmacêutica, as intervenções farmacêuticas foram diversas, desde ajustes de dose, ajustes de forma farmacêutica, cálculos de clearance renal, monitorização da farmacocinética de fármacos com margem terapêutica estreita, entre outros. Uma das intervenções mais importantes passou por uma prescrição errada de um antibiótico para um procedimento cirúrgico.

Desenvolvimento: O farmacêutico hospitalar tem um papel fundamental na validação das prescrições médicas. Diariamente, são detetados erros, que graças à grande proximidade entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos, são facilmente corrigíveis e não chegam ao doente. Desta forma, é de extrema importância que a validação seja sempre fundada em evidência científica, nomeadamente quando existe antibioterapia associada, ou outro tipo de fármaco que exija especial cuidado, nomeadamente fármacos que exijam ajuste à função renal, uma vez que, frequentemente, os utentes internados têm a sua função renal afetada, este procedimento é importante para garantir que não vão existir casos, por exemplo, de nefrotoxicidade.

Durante a validação da terapêutica de uma utente, foi identificada a introdução de um novo antibiótico, o que motivou a análise do diário clínico para verificar a adequação da prescrição à situação clínica. Através desta consulta, constatou-se que a doente apresentava alergia documentada à penicilina e que a ampicilina — antibiótico prescrito — havia sido indicada como antibioterapia profilática no contexto de uma nefrectomia programada. Perante esta informação, e com base na *guideline* nacional referente à *Profilaxia Antibiótica Cirúrgica na Criança e no Adulto*, verificámos que a prescrição de ampicilina não seria a mais adequada para este caso específico, dado o historial de alergia.

¹⁴ De acordo com as recomendações vigentes para doentes com alergia à penicilina submetidos a nefrectomia, a combinação de clindamicina com gentamicina é a terapêutica profilática de escolha. Face a esta discrepância, foi estabelecido contacto com a equipa médica, tendo sido apresentada a evidência clínica que sustentava a alternativa terapêutica recomendada. A intervenção farmacêutica foi acolhida pela equipa médica, resultando na alteração da prescrição em conformidade com as guidelines nacionais.

Conclusão: Esta atividade demonstra a importância do farmacêutico hospitalar enquanto elemento essencial na equipa multidisciplinar, garantindo a segurança e a eficácia da terapêutica medicamentosa. A sua intervenção, baseada em conhecimento científico e na consulta de fontes atualizadas e fidedignas, permite identificar potenciais erros de prescrição, prevenir reações adversas e assegurar o cumprimento das boas práticas clínicas. Neste caso concreto, a atuação proativa do farmacêutico contribuiu diretamente para a adequação da antibioterapia profilática às recomendações clínicas vigentes, promovendo um cuidado mais seguro e eficaz para o doente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Vitamina D: um parceiro no controlo da obesidade e da síndrome metabólica

Introdução

A procura por suplementação tem vindo a aumentar nos últimos anos, nomeadamente desde a pandemia da COVID-19, ¹⁵ decorrente de uma maior consciencialização para a necessidade de uma dieta saudável e variada e, no caso, de carências, da complementação destas através da suplementação. Assim, este mercado tem vindo a sofrer uma expansão exponencial, aumentando também o interesse científico e a investigação sobre novas ações e efeitos que estes possam ter, quer na prevenção, quer no auxílio de tratamento para as diversas patologias existentes. ¹⁶

Além disso, a crescente facilidade de acesso à informação e o aumento da literacia em saúde têm levado mais pessoas a procurarem soluções preventivas e complementares, como a suplementação vitamínica, para melhoria da sua qualidade de vida. Este fenómeno é particularmente revelante em sociedades envelhecidas, onde a prevalência de doenças crónicas e metabólicas é maior, tornando a prevenção e o controlo destas patologias um objetivo central das políticas de saúde pública.

Desta forma, a vitamina D está entre os compostos mais estudados: tradicionalmente ligada à saúde óssea ¹⁷, recentemente tem sido associada ao controlo de doenças metabólicas.

A Vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que tem 2 formas ativas: a vitamina D₂ e a vitamina D₃ e podem ser adquiridas através da dieta, por auxílio a suplementação ou produzidas fisiologicamente, através da radiação solar. A vitamina D₂ é produzida por plantas e fungos através do ergosterol. A forma de vitamina D₃ é produzida pela nossa pele, quando em contacto com a radiação UVB.

Esta vitamina é extensamente associada a saúde óssea, mas, recentemente, tem-se vindo a investigar a sua importância noutras áreas, nomeadamente doenças autoimunes, cardiovasculares, diabetes, hipertensão, entre outras.¹⁷ A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública mundial, afetando maioritariamente as pessoas que têm uma exposição solar diminuta, fonte principal de vitamina D no organismo.¹⁸ A insuficiência em vitamina D define-se por uma concentração plasmática de 25-dihidroxitamina D entre 12-20ng/mL na idade pediátrica e 20-30 ng/ml em adultos, enquanto que a deficiência em vitamina D se define por uma concentração plasmática de 25-dihidroxitamina D inferior a 12ng/mL em pacientes de idade pediátrica e inferior a 20ng/mL em pacientes adultos.¹⁹ Entre 2011 e 2013, a prevalência de hipovitaminose D em Portugal era superior a 60%,²⁰ o que, sobretudo em grupos de risco como idosos e indivíduos obesos, motiva a investigação do seu impacto noutras doenças metabólicas, nomeadamente a diabetes e a síndrome metabólica.^{19, 21} A prevenção da deficiência de vitamina D deve ser incentivada através de programas de educação para a saúde junto da população, promovendo hábitos alimentares adequados e uma exposição solar responsável. A Direção-Geral da Saúde recomenda incluir na alimentação ovos e peixes gordos (salmão, sardinha) e praticar exposição solar moderada, salvaguardando sempre as orientações para prevenir as doenças de pele.^{20, 22}

No caso das crianças saudáveis até 12 meses de vida, recomenda-se a suplementação diária de vitamina D na dose de 400 UI (10 µg), uma vez que a exposição solar direta não é aconselhada nesta faixa etária. Para adultos e idosos até aos 70 anos, a recomendação é de 600 UI por dia. Já em idosos com idade superior a 70 anos, esta dose deverá aumentar para 800 UI/dia. Doses superiores podem ser necessárias em situações clínicas específicas, desde que salvaguardada a monitorização dos níveis séricos, de acordo com a patologia.²⁰

A avaliação sobre a necessidade de suplementação deverá ser sempre feita pelo médico, que analisa cada caso individualmente. Apesar de rara, é importante vigiar para uma possível hipervitaminose, uma vez que o excesso de vitamina D estimula a produção da sua forma ativa, o calcitriol. Este metabolito aumenta a absorção de cálcio a nível intestinal e potencia a sua reabsorção nos rins, mecanismos que podem desencadear uma hipercalemia. Esta alteração metabólica pode ter várias repercussões clínicas, incluindo sintomas gastrointestinais e urinários.^{20, 23}

Metabolismo da vitamina D

A produção de vitamina D₃ é iniciada na pele, quando em contacto com radiação UVB. Esta radiação vai reagir com o 7-dihidrocolesterol, formando coledalciferol. O coledalciferol vai sofrer uma primeira hidroxilação no fígado pela ação da enzima CYP2R1, formando o calcifediol, que sofre, posteriormente, uma segunda hidroxilação nos rins pela CYP27B1, formando então o composto ativo calcitriol (1,25-dihidroxicoledalciferol).²⁴

O calcitriol liga-se com maior afinidade aos recetores da vitamina D existentes no citoplasma das células, comparativamente ao composto inativo, o coledalciferol. Para além disso, a enzima formadora do composto ativo, CYP27B1 é expressa em vários tecidos, nomeadamente macrófagos, nas glândulas paratiroideias, nos queratinócitos, etc. Assim, o calcitriol vai atuar não só sistemicamente, mas como também vai ter efeitos autócrinos e parácrinos.¹⁷

O metabolismo da vitamina D pode ser influenciado por fatores ambientais, nomeadamente os hábitos vestuários e a utilização de protetor solar, que podem limitar a síntese pela pele. Para além disso, condições clínicas como doenças renais ou hepáticas podem comprometer a conversão da vitamina D em formas ativas.²⁵⁻²⁷ O mecanismo de síntese da vitamina D fisiológico está esquematizado na figura 1.

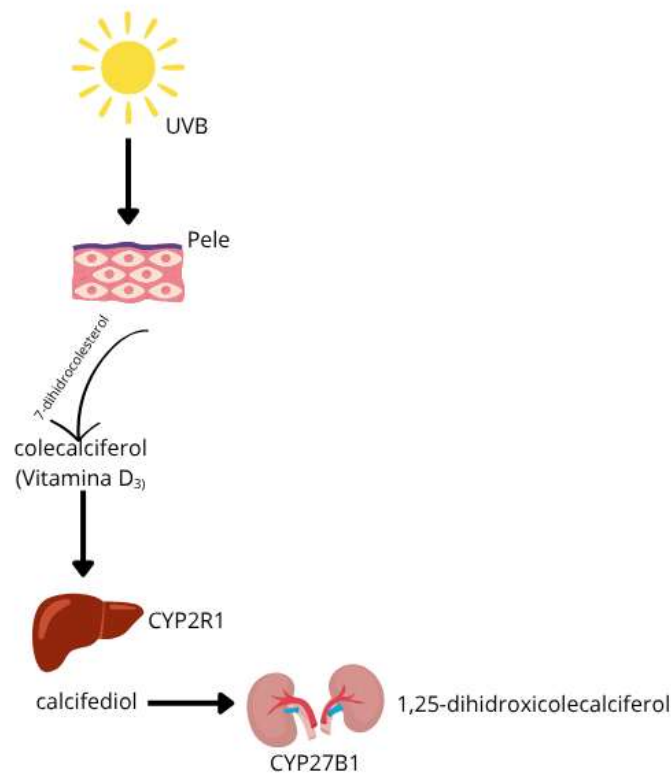


Figura 1- metabolismo da vitamina D no organismo (adaptado) ²⁸

Obesidade e Síndrome Metabólica

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a obesidade define-se como um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30, para os adultos. O índice de massa corporal faz uma relação do peso com a altura do indivíduo e é frequente fazer-se também a medição do perímetro de cintura para o diagnóstico de obesidade. A obesidade é uma doença com uma grande prevalência, tanto em Portugal como mundialmente e é considerada a 2ª causa de morte passível de prevenção. ²⁹ Com o aumento da obesidade, aumenta também o grau de gravidade das patologias associadas, e consequentemente o risco de morbilidades e mortalidade.

A obesidade não afeta apenas o metabolismo energético, mas está também associada a alterações hormonais, inflamatórias e imunológicas que contribuem para o desenvolvimento de complicações metabólicas, comumente associadas ao “síndrome

metabólico”^{30,31} que se desenvolve com a insulinoresistência proveniente do consequente aumento de gordura visceral abdominal.

A obesidade está associada à hipovitaminose D por 3 motivos principais: a menor exposição solar proveniente do estilo de vida tendencialmente sedentário, a baixa ingestão alimentar da vitamina D, e o sequestro de vitamina D no tecido adiposo- como a vitamina D é lipossolúvel, acumula-se no tecido adiposo, diminuindo a sua biodisponibilidade. Para além destes mecanismos, a leptina, que tem um efeito antidiabético, fica também desregulada em pacientes com uma elevada gordura abdominal, levando a uma desregulação alimentar, agravando ainda mais o problema da resistência à insulina. Uma suplementação com doses elevadas de vitamina D diminui também os níveis séricos de leptina, melhorando indiretamente a resistência à insulina.³²

A síndrome metabólica representa um desafio clínico, uma vez que os seus “componentes” frequentemente coexistem e potenciam-se mutuamente, tornando a abordagem terapêutica mais desafiante. A identificação precoce é essencial para prevenir a progressão para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.³³

A Síndrome Metabólica tem uma prevalência mundial de cerca de 25% mundialmente, sendo que este valor tem vindo tendencialmente a aumentar nos últimos anos.²⁴ Em Portugal, o diagnóstico da Síndrome Metabólica é feito através da avaliação de 5 critérios harmonizados, em que basta satisfazer 3 destes de forma concomitante para que se constitua um diagnóstico de Síndrome Metabólica.³⁴ Os critérios estão abaixo descritos na Tabela 3. Estes critérios fornecem uma abordagem padronizada, garantindo que todos os indivíduos são avaliados coerentemente, pelos mesmos dados.

Tabela 3- Critérios harmonizados para diagnóstico de Síndrome Metabólica na população europeia

35

Medida	Pontos de corte categóricos
Perímetro da cintura aumentado	- > 88cm em mulheres - > 102cm em homens
Triglicéridos elevados	>150 mg/dL
Colesterol HDL baixo	<40 mg/dL em homens <50 mg/dL em mulheres
Pressão arterial aumentada	Sistólica >130 e/ou diastólica >85 mm Hg
Alteração da glicemia de jejum	>100 mg/dL

A vitamina D e a resistência à insulina

Foi demonstrado que existe uma relação inversa entre a deficiência em vitamina D e o Índice de Resistência à Insulina, que representa o aumento necessário da secreção da insulina para manutenção da homeostase glicêmica.³² Esta relação inversa torna-se mais relevante com o aumento do índice de massa corporal. Os mecanismos moleculares que sustentam a hipótese desta relação estão principalmente ligados à expressão de recetores da insulina, a produção de citocinas pró-inflamatórias e polimorfismos nos recetores para a vitamina D nas células β do pâncreas.

Quanto à expressão dos recetores de insulina, a vitamina D aumenta a expressão destes recetores nos tecidos musculares, hepáticos e adiposos, melhorando a sensibilidade à insulina. A vitamina D vai atuar como um fator epigenético, isto é, é capaz de modular a expressão génica sem alterar a sequência do DNA, afetando a transcrição de diversos genes relacionados com a sensibilidade à insulina. A vitamina D vai aumentar a expressão do gene que codifica a produção das proteínas IRS (*insulin receptor substrate*), aumentando a sensibilidade à insulina. Para além disto, a vitamina D vai aumentar também a sensibilidade dos recetores de insulina e promover a conversão de pró-insulina em insulina, aumentando a concentração de insulina sérica, levando também a um aumento da sensibilidade da insulina.¹⁷

Relativamente aos recetores da vitamina D, estes regulam a expressão de genes sensíveis a hormonas, controlando a sua atividade em resposta à vitamina D. A quinase calmodulino-dependente atua como um mediador neste processo, estimulando a transcrição mediada pelo recetor da vitamina D através da adição de um grupo fosfato ao recetor, aumentando a sua atividade.³⁶ Quanto às células β pancreáticas (responsáveis pela produção e libertação de insulina), a vitamina D afeta-as por 2 mecanismos: o mecanismo direto, em que a vitamina D se liga ao recetor presente nas células β e promove a libertação da insulina³²; e o mecanismo indireto, em que a vitamina D regula o fluxo de cálcio nestas células. Este mecanismo é relevante uma vez que a secreção de insulina depende fortemente da presença do cálcio dentro das células.³⁷ Para além disto, estudos demonstram que a deleção do recetor da vitamina D nos macrófagos promove a resistência à insulina. Isto sugere que estes recetores têm também um papel importante nas células do sistema imunitário.³⁶

Vitamina D e a Síndrome Metabólica

Como anteriormente explicado nos mecanismos de resistência à insulina, a vitamina D pode afetar a secreção e a sensibilidade à insulina, desempenhando, assim, um possível papel no aparecimento da síndrome metabólica.²⁴ A relação entre a vitamina D e a síndrome metabólica é complexa e multifatorial, logo os mecanismos que podem explicar a associação desta patologia com a vitamina em estudo ainda não são conclusivos, uma vez que não existem ainda estudos a longo prazo que forneçam dados suficientes para fazer uma associação clara. No entanto, existem várias hipóteses que tentam explicar a relação.

A vitamina D consegue reduzir o stress oxidativo através do aumento da síntese de sistemas antioxidantes- como a glutathiona- e também inibir a secreção de espécies reativas de oxigénio.^{38, 39} Nesta situação patológica, o stress oxidativo tem um efeito crucial no dano celular, com uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, vão inibir os sistemas antioxidantes celulares, causando dano e possível consequente morte celular.⁴⁰

Existe outra hipótese que sugere que o excesso de gordura corporal retém os metabolitos da vitamina D, fazendo com que o colcalciferol produzido na pele através da captação solar ou o adquirido oralmente pela dieta é sequestrado pela gordura corporal antes de atingir o fígado e consequentemente efetuar a sua primeira hidroxilação.¹⁷ Apesar destas hipóteses mecanísticas, os ensaios clínicos têm sido inconsistentes quanto ao impacto da suplementação em vitamina D na síndrome metabólica.⁴¹

Estudos clínicos e controvérsias na suplementação

Diversas revisões e meta-análises sugerem que a suplementação em vitamina D pode melhorar os índices glicémicos, a sensibilidade à insulina e a função das células β pancreáticas, nomeadamente em indivíduos com défice desta vitamina. Por exemplo, estudos em adultos com sobrepeso ou obesidade e défice de vitamina D demonstraram que a suplementação de 50 000 UI de vitamina D₃ semanalmente durante 8 semanas melhorou a sensibilidade à insulina e a função das células β pancreáticas, sem alterar o perfil lipídico.⁴² Da mesma forma, outro estudo sugere que a reposição de vitamina D em

adultos obesos com resistência à insulina reduziu a inflamação e a fibrose do tecido adiposo, melhorando a sensibilidade hepática à insulina, efeitos estes mediados pelos recetores da vitamina D nos adipócitos, como explicado anteriormente.⁴³ Além disto, ensaios clínicos numa população com pré-diabetes demonstraram que a suplementação em vitamina D₃ pode melhorar a secreção de insulina e reduzir a inflamação, com resultados concordantes observados tanto em humanos, como em modelos animais.⁴⁴ Um estudo conduzido em homens inférteis, a suplementação de vitamina D reduziu significativamente a insulina sérica e o Índice de Resistência à Insulina, além de ter um aumento no colesterol HDL.⁴⁵

Apesar destes resultados promissores, outros ensaios clínicos não encontraram quaisquer efeitos relevantes da suplementação de vitamina D no controlo glicémico ou nos índices metabólicos. Por exemplo, um ensaio conduzido em adultos com sobrepeso ou obesidade, a suplementação combinada de vitamina D com magnésio durante 12 semanas não teve efeito nos marcadores de remodelação óssea nem de controlo glicémico, apesar do aumento dos níveis séricos de vitamina D.⁴¹ Um estudo conduzido em crianças e adolescentes com obesidade e deficiência de vitamina D demonstrou que a suplementação corrigiu a deficiência vitamínica existente, mas não teve qualquer impacto na resistência à insulina, perfil lipídico, ou pressão arterial.⁴⁶ Em indivíduos com baixos níveis de vitamina D, a suplementação de 4 000 UI/dia não melhorou biomarcadores de glicémia, inflamação ou perfil lipídico, com exceção de um aumento dos níveis de triglicerídeos.⁴⁷

A dicotomia observada nos resultados dos ensaios clínicos sobre a vitamina D e o controlo glicémico e metabólico pode ser explicada por diversos fatores, nomeadamente diferenças populacionais entre os estudos, diferenças nas doses de suplementação testadas, duração dos ensaios e critérios de inclusão. Todos estes fatores, separados ou em conjunto, podem ser fundamentais para estes resultados. Como demonstrado anteriormente, a vitamina D é uma vitamina que atua através de variadas vias, o que sugere a complexidade da realização destes ensaios e a disparidade entre os variados resultados de todos os estudos analisados. Desta forma, conseguimos perceber que embora existam evidências científicas promissoras quanto ao tema em estudo, ao aplicar este tipo de suplementação, é necessário ter uma abordagem terapêutica individualizada, considerando não só os défices vitamínicos dos indivíduos, mas também o seu perfil metabólico e as características clínicas de cada um. Estes resultados sugerem, então, que

a suplementação em vitamina D pode ser benéfica para populações ou subgrupos específicos, mas não deve ser abordada como uma solução universal para todos os pacientes com hipovitaminose ou risco metabólico. Importa também referir que, em alguns estudos, a suplementação de doses elevadas de vitamina D foi associada a um aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, efeito desfavorável do ponto de vista metabólico.⁴⁷

Desta forma, são necessários mais ensaios, de maior duração e com populações mais variadas, para clarificar em que contextos poderá ser benéfica a utilização da suplementação em vitamina D como auxiliar no controlo glicémico e metabólico.

Conclusão

A relação entre a vitamina D e a síndrome metabólica tem vindo a ganhar destaque na investigação científica, devido à possível influência desta vitamina em processos metabólicos chave, como a sensibilidade à insulina, a inflamação crónica e o stress oxidativo. Embora a vitamina D seja tradicionalmente associada à saúde óssea, estudos recentes têm demonstrado o seu potencial papel regulador em diversas funções celulares e hormonais, nomeadamente através da modulação da expressão de recetores da insulina, da função das células β pancreáticas e da resposta inflamatória — mecanismos fortemente implicados na fisiopatologia da síndrome metabólica.

Apesar de existirem resultados clínicos promissores, a evidência atual permanece inconsistente. Ensaios clínicos variam quanto ao benefício da suplementação de vitamina D no controlo glicémico, perfil lipídico e resistência à insulina. Estas divergências podem ser explicadas por diferentes metodologias, doses, duração da suplementação, ou características dos participantes, o que reforça a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas e baseadas em critérios clínicos bem definidos.

Neste contexto, o farmacêutico assume importância não apenas na orientação sobre o uso racional da suplementação, mas também na promoção da educação em saúde. O farmacêutico está numa posição privilegiada para identificar situações de risco, aconselhar sobre hábitos alimentares, exposição solar adequada e possíveis interações medicamentosas com suplementos de vitamina D. Além disso, pode colaborar com outros profissionais de saúde no acompanhamento terapêutico de doentes com síndrome

metabólica, contribuindo para a adesão ao tratamento e para a monitorização de sinais de hipovitaminose ou hipervitaminose.

Assim, embora não se possa ainda considerar a vitamina D como uma solução terapêutica universal para a síndrome metabólica, é evidente que a sua adequação deve ser avaliada caso a caso. A intervenção do farmacêutico, como agente de saúde acessível e qualificado, é essencial para garantir uma suplementação segura, eficaz e adaptada às reais necessidades da população.

Tema 2 – A utilização do *Ginkgo biloba* na Doença de Alzheimer

Introdução

As doenças neurodegenerativas constituem um grupo heterogêneo de patologias do sistema nervoso central caracterizadas por disfunção e morte neuronal.⁴⁸ Estas patologias podem manifestar-se em diferentes fases da vida, desde idades precoces, como as leucodistrofias congénitas, até doenças com elevada incidência na população idosa, como a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson.⁴⁹

As doenças neurodegenerativas podem ter etiologia genética, ambiental ou multifatorial, envolvendo frequentemente alterações epigenéticas e mecanismos patológicos complexos, cuja interação ainda não se encontra totalmente elucidada.⁴⁸ A nível clínico, muitas destas doenças progridem para quadros de demência, cuja prevalência global é estimada em cerca de 150 milhões de casos até 2050, acarretando um enorme impacto económico e social não só para os doentes, mas também para familiares e cuidadores.⁴⁹

Do ponto de vista terapêutico, estas patologias continuam, em grande parte, incuráveis. Embora existam abordagens farmacológicas sintomáticas, como a administração de levodopa na Doença de Parkinson, estas intervenções não modificam o curso natural da doença nem promovem neuroproteção ou regeneração neuronal. Assim, subsiste uma necessidade de desenvolver terapias modificadoras de doença, com base numa compreensão aprofundada dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à neurodegeneração.⁴⁹

Tradicionalmente, a neurodegeneração era atribuída exclusivamente à perda seletiva de neurónios. No entanto, evidências acumuladas nas últimas décadas demonstram o envolvimento de populações celulares não neuronais, nomeadamente a microglia, os astrócitos e os ligodendrócitos, na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas. Assim, a compreensão detalhada das interações entre células neuronais e não neuronais no microambiente do sistema nervoso central poderá viabilizar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas dirigidas, mais eficazes e personalizadas. Dada a ausência de terapias eficazes para travar ou reverter a neurodegeneração, torna-se imperativo continuar a investigar os mecanismos patogénicos celulares e moleculares

subjacentes às doenças neurodegenerativas, com vista à identificação de novos alvos farmacológicos, biomarcadores e estratégias terapêuticas inovadoras.⁴⁹

A Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e silenciosa, caracterizada pela deterioração gradual da memória e das funções cognitivas.⁵⁰ É a principal causa de demência em idosos globalmente, representando uma fonte significativa de incapacidade. Afeta predominantemente indivíduos a partir dos 75 anos, embora cerca de 4% dos casos sejam precoces e severos, com comprometimento adicional da linguagem e das habilidades visuoespaciais.⁵⁰ Estima-se que mais de 47 milhões de pessoas vivam com esta patologia mundialmente, número que se julga vir a triplicar nas próximas três décadas.⁵¹

A etiologia da doença não está ainda completamente elucidada, mas fatores genéticos contribuem para cerca de 5 a 10% dos casos, enquanto que a maioria- entre 90 e 95%- corresponde a casos esporádicos. O alelo ApoE $\epsilon 4$ é o principal fator genético de risco, aumentando entre 3 a 7 vezes a predisposição para a doença em portadores heterozigóticos, e até 12 vezes em portadores homozigóticos.^{52, 53}

Do ponto de vista macroscópico, a Doença de Alzheimer é caracterizada pela perda irreversível de 15 a 35% da massa encefálica, especialmente na substância branca, com atrofia cortical difusa, estreitamento dos giros cerebrais e alargamento dos sulcos, sobretudo no hipocampo. Estas alterações decorrem da acumulação extracelular de placas formadas pela proteína β -amiloide e da presença intracelular de emaranhados neurofibrilares constituídos por proteína tau hiperfosforilada.⁵⁰

A produção das placas β -amiloides ocorre pela clivagem da proteína precursora amiloide pelas enzimas beta-secretase e gama-secretase, que, agindo conjuntamente, produzem a sua forma tóxica. Estas placas β -amiloides induzem a produção de citocinas inflamatórias que vão ser alvo da microglia- célula imunológica cerebral- que vai conter a neurodegeneração por parte das mesmas, mas em estádios mais avançados, esta vai ser insuficiente, exacerbando a inflamação e o dano neuronal.⁵³ Paralelamente, a proteína tau, que normalmente estabiliza os microtúbulos nos axónios, sofre hiperfosforilação, alterando a sua conformação e levando à formação dos filamentos helicoidais que

compõem os emaranhados neurofibrilares. Estes emaranhados deslocam o núcleo celular, interferem na comunicação intracelular e promovem apoptose neuronal.⁵⁰

Além destes processos, múltiplos mecanismos patológicos contribuem para a progressão da doença, incluindo stress oxidativo, toxicidade por metais, alterações no metabolismo do colesterol, infecções e outros. Esta complexidade fisiopatológica, representada no esquema seguinte, explica a lacuna nos tratamentos que visam exclusivamente os dois mecanismos anteriormente explicados.⁵²

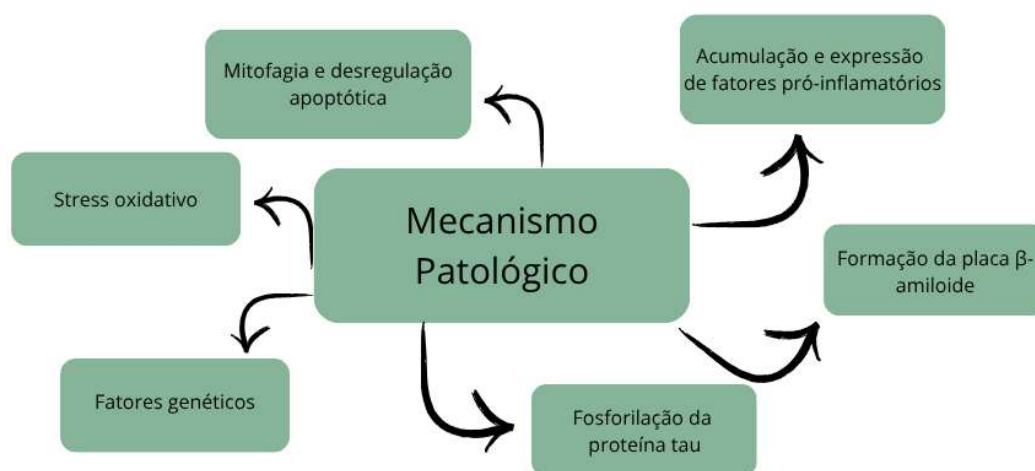


Figura 2- Sumário dos mecanismos patológicos da Doença de Alzheimer (adaptado)⁵³

O tratamento convencional da Doença de Alzheimer baseia-se no uso de inibidores da colinesterase e antagonistas do recetor NMDA. A doença provoca redução da libertação de acetilcolina e ativação excessiva do recetor NMDA, resultando num influxo tóxico de cálcio, disfunção sinática e morte neuronal. Assim, os fármacos utilizados visam aumentar a neurotransmissão colinérgica e modular a hiperativação do recetor NMDA, aliviando temporariamente os sintomas cognitivos. No entanto, a sua eficácia é limitada, uma vez que não atuam diretamente sobre os mecanismos patológicos da doença.⁵⁰

Os inibidores da colinesterase atuam por inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, causando um aumento da concentração de acetilcolina no cérebro. Para além de proporcionar uma melhoria sintomática, estes fármacos podem também contribuir para a inibição da formação das placas β-amiloides. Apesar das vantagens, esta

família de fármacos está associada a diversos efeitos adversos, nomeadamente tonturas, agitação, alterações emocionais, entre outros.⁵³

Os antagonistas do recetor NMDA atua por bloqueio da atividade do glutamato, neurotransmissor excitatório responsável pela excitotoxicidade neuronal observada nas lesões neurodegenerativas crónicas. Apesar das vantagens, estão também associados a diversos efeitos secundários indesejáveis.⁵³

Atualmente, não existe tratamento capaz de impedir ou reverter o curso da doença, uma vez que os medicamentos disponíveis não atuam na etapa inicial do processo patológico. Esta lacuna terapêutica tem impulsionado a pesquisa por terapias alternativas e complementares, incluindo o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e o uso de plantas medicinais, como o extrato padronizado de *Ginkgo biloba*, que apresenta potencial neuroprotetor.⁵⁰

A fitoterapia e o *Ginkgo biloba*

A fitoterapia pode constituir uma vertente terapêutica importante na abordagem de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, devido à presença de compostos bioativos que possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Entre as diversas plantas medicinais existentes, o *Ginkgo biloba* destaca-se pela sua composição rica em flavonóides e terpenóides.⁵⁰

Os componentes bioativos do extrato de *Ginkgo biloba* atuam em múltiplos alvos celulares e moleculares relevantes para a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, incluindo a modulação da agregação de proteínas tóxicas, como a β -amilóide e a regulação dos processos de fosforilação da proteína tau.⁵⁴ Estas ações contribuem para a redução do stress oxidativo, a inibição de processos apoptóticos e a manutenção da homeostase neuronal, mecanismos cruciais para a preservação da função cognitiva.⁵⁰

Tal como ocorre com outras espécies vegetais, a composição química das folhas de *Ginkgo biloba* pode variar significativamente em função da sua origem geográfica e época de colheita, o que torna imprescindível a padronização do extrato obtido a partir desta planta, de forma a garantir a consistência da sua atividade biológica.⁵⁵ Por este motivo, os processos de cultivo, colheita e extração das folhas de *Ginkgo biloba* são rigorosamente controlados com base na presença dos seus constituintes ativos reconhecidos.

Normalmente, a colheita das folhas é realizada entre julho e setembro, enquanto ainda se encontram verdes. Após a colheita, as folhas são secas e sujeitas a análises para detecção de contaminantes, como metais pesados. A extração do material vegetal seco é efetuada através de uma mistura de acetona:água, numa proporção de 35 a 67:1, garantindo a obtenção dos compostos bioativos desejados. O extrato EGb 761 é o extrato padronizado de *Ginkgo biloba* e contém 24% de flavonoides (como quercetina, kaempferol e isoramnetina), 6% de terpenóides (ginkgolide A, B, C e bilobalide)⁵⁶, e menos de 5 ppm de ácido ginkgólico, substância associada a potenciais efeitos alergénicos.⁵⁷

Apesar dos potenciais benefícios observados em modelos experimentais, a eficácia clínica do extrato de *Ginkgo biloba* em pacientes com Doença de Alzheimer ainda apresenta resultados discrepantes, o que destaca a complexidade da patologia e a necessidade de análises minuciosas que contemplem aspetos metodológicos diversos e variáveis individuais. A diversidade nas respostas clínicas sugere que, além dos efeitos neuroprotetores diretos, fatores como a dosagem, a duração do tratamento e as características dos pacientes podem influenciar significativamente os desfechos terapêuticos.⁵⁶

Neste contexto, é fundamental uma avaliação crítica e integrativa das evidências disponíveis, que considere tanto os mecanismos moleculares envolvidos quanto as limitações dos estudos clínicos realizados, visando estabelecer a real aplicabilidade do extrato de *Ginkgo biloba* como uma alternativa terapêutica viável e segura na gestão da doença de Alzheimer.

Possíveis mecanismos neuroprotetores do *Ginkgo Biloba*

O *Ginkgo biloba* destaca-se pelo seu potencial neuroprotetor, atribuído por diversos mecanismos que incluem atividade antioxidante, redução de depósitos de placa β -amiloide e proteína Tau, atividade anti-apoptótica, anti-inflamatória e de regulação da neurotransmissão.⁵⁴ Estes mecanismos vão ser de seguida apresentados e aprofundados individualmente.

Atividade antioxidante do *Ginkgo Biloba*

Quanto à sua atividade antioxidante, o mecanismo é complexo e multifatorial, envolvendo a ação combinada dos flavonoides e terpenóides, presentes na constituição do extrato padronizado, que atuam tanto na neutralização direta de radicais livres como na regulação dos sistemas antioxidantes endógenos. O stress oxidativo, caracterizado por um excesso de espécies reativas de oxigênio e radicais livres, é um dos principais fatores patológicos envolvidos no envelhecimento cerebral e em doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.⁵⁶ O extrato de *Ginkgo biloba* exerce efeito antioxidante ao sequestrar diretamente essas espécies reativas, reduzindo a peroxidação lipídica, a oxidação das proteínas e o dano no DNA, prevenindo assim a disfunção celular e a morte neuronal.⁵⁶ Além disso, estimula a expressão e a atividade das principais enzimas antioxidantes endógenas, fortalecendo a capacidade celular de neutralizar as espécies reativas de oxigênio e de reparar danos oxidativos.⁵⁴

Os terpenóides inibem a ativação da NADPH oxidase, uma fonte intracelular de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a redução da formação de radicais livres.⁵⁰ O extrato de *Ginkgo biloba* protege as mitocôndrias através da estabilização do seu potencial de membrana, reduzindo a produção mitocondrial de radicais livres e prevenindo a liberação de citocromo c, o que vai diminuir a ativação das vias apoptóticas induzidas pelo stress oxidativo.⁵⁶ Ao nível molecular, este extrato modula diversas vias de sinalização relacionadas ao stress oxidativo, promovendo a redução da expressão de biomarcadores de dano oxidativo.⁵⁰

Redução de depósitos de placa β -amiloide e da proteína tau do *Ginkgo Biloba*

O mecanismo de redução da placa β -amiloide e da proteína tau pelo extrato de *Ginkgo biloba* resulta da ação integrada dos seus compostos bioativos, sobre diferentes etapas da patogénese da Doença de Alzheimer. O extrato padronizado EGb 761 inibe diretamente a formação e agregação de placas de β -amiloide.⁵⁸ Esta ação pode ser potencializada pela capacidade do extrato de quelar metais de transição, como ferro, cobre e zinco, que facilitam a agregação da β -amiloide, e pela indução da expressão de transtirretina, proteína que sequestra monómeros de A β e dificulta a sua agregação.⁵⁶

O extrato de *Ginkgo biloba* interfere ainda no metabolismo da proteína precursora amiloide, aumentando a atividade da α -secretase, resultando na liberação de fragmentos

solúveis de APP neuroprotetores e na redução da produção de A β .⁵⁸ Outro aspecto relevante é a capacidade do extrato de *Ginkgo biloba* de preservar a função mitocondrial e a homeostase redox, reduzindo o stress oxidativo e a disfunção energética induzidos por A β , contribuindo para a proteção neuronal e para a diminuição da apoptose associada à toxicidade amiloide.⁵⁶

Em relação à proteína tau, há evidências de que o extrato de *Ginkgo biloba* pode modular a fosforilação patológica da proteína. O ativo ginkgolide A demonstrou inibir a hiperfosforilação da tau, promovendo assim a estabilidade da mesma, contribuindo para a proteção neuronal face à toxicidade associada à sua acumulação.^{54, 59}

Atividade anti-apoptótica do *Ginkgo Biloba*

O extrato de *Ginkgo biloba* exerce uma atividade anti-apoptótica que se manifesta principalmente na proteção dos neurónios contra diferentes danos, como stress oxidativo e toxicidade por β -amiloide. O extrato estimula a expressão de proteínas anti-apoptóticas, e inibe, ao mesmo tempo, a expressão de proteínas pró-apoptóticas, promovendo um ambiente intracelular favorável à sobrevivência celular. Além disso, reduz a ativação de caspases, enzimas fundamentais para a morte celular programada.⁵⁴ Existem evidências de que o extrato estabiliza também o potencial de membrana mitocondrial, inibe a libertação de citocromo c e diminui a fragmentação do DNA, bloqueando pontos críticos da via da apoptose.^{50, 56} Em modelos experimentais de Doença de Alzheimer e outros distúrbios neurológicos, o tratamento com o extrato de *Ginkgo biloba* demonstrou reduzir significativamente o número de células apoptóticas, aumentar a expressão de proteínas protetoras e diminuir marcadores de dano celular, traduzindo-se em menor perda neuronal e melhor preservação das funções cognitivas.⁵⁴

Atividade anti-inflamatória do *Ginkgo Biloba*

O extrato de *Ginkgo biloba* inibe a produção e a libertação de mediadores pró-inflamatórios, como prostaglandinas (especialmente PGE₂), TNF- α , IL-1 β e IL-6. Esta inibição ocorre, em parte, pela capacidade dos terpenoides de bloquear a atividade de

enzimas da cascata inflamatória, como a ciclooxigenase-2 e a 5-lipoxigenase, reduzindo assim a síntese de eicosanóides inflamatórios derivados do ácido araquidônico. Além disso, o extrato de *Ginkgo biloba* bloqueia a ativação do fator de transcrição nuclear NF-κB, que regula a expressão de diversos genes inflamatórios, levando à diminuição da expressão de citocinas essenciais para o recrutamento e migração de leucócitos para os tecidos inflamados.⁵⁰

O extrato de *Ginkgo biloba* também modula a resposta inflamatória ao aumentar a expressão de enzimas antioxidantes e de proteínas com propriedades anti-inflamatórias. A ação anti-inflamatória do extrato é reforçada pela capacidade de reduzir a ativação de microglia e astrócitos no sistema nervoso central, células que, quando ativadas por agregados de beta-amiloide e proteínas tau, libertam mediadores inflamatórios que contribuem para a neurodegeneração observada na Doença de Alzheimer. Diminui também a expressão de proteínas envolvidas na apoptose, promovendo um ambiente celular menos propenso à inflamação crônica.⁵⁴

Em modelos experimentais, o tratamento com EGb 761 demonstrou diminuir significativamente os níveis de citocinas inflamatórias, reduzir o recrutamento de células inflamatórias para o tecido cerebral, atenuar o dano neuronal e melhorar parâmetros funcionais e cognitivos.⁶⁰

Efeitos do *Ginkgo biloba* na regulação da neurotransmissão

O *Ginkgo biloba* exerce uma ação relevante na regulação na neurotransmissão, com impacto em sistemas neurotransmissores fundamentais para a cognição e a memória, como a acetilcolina, o glutamato, a dopamina e a serotonina, todos envolvidos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer.⁵⁰

Quanto ao sistema colinérgico, vários estudos demonstram que o *Ginkgo biloba* pode melhorar a função colinérgica. Há evidências que este inibe a recaptação de colina nos terminais nervosos pré-sinápticos, aumentando a disponibilidade de substrato para a síntese de acetilcolina. Em modelos de Doença de Alzheimer, o tratamento com *Ginkgo biloba* reduz a atividade da acetilcolinesterase, o que contribui para o aumento dos níveis de acetilcolina e, conseqüentemente, para a melhora do desempenho cognitivo. Em humanos, tanto jovens quanto idosos, o uso do extrato mostrou benefícios em testes de

memória de curto e longo prazo, e em pacientes com Alzheimer, o tratamento prolongado resultou em efeitos positivos, ainda que modestos, na função cognitiva.^{50, 52}

No que diz respeito ao glutamato, os ginkgólides presentes no *Ginkgo biloba* modulam a transmissão glutamaérgica, regulando a liberação deste neurotransmissor e protegendo contra a excitotoxicidade, um dos principais mecanismos de dano neuronal em doenças neurodegenerativas. O ginkgólido B em particular, facilita a liberação de glutamato no hipocampo através da modulação da entrada de Ca^{2+} por canais de cálcio dependentes da voltagem. Para além de regular a entrada de Ca^{2+} , este composto pode ainda atuar diretamente nos processos de exocitose, influenciando o recrutamento e fusão das vesículas sinápticas, contribuindo para a facilitação da neurotransmissão glutamaérgica. Esta ação combinada promove a plasticidade sináptica e protege contra a liberação excessiva de cálcio, reduzindo o risco de neurotoxicidade e fortalecendo os mecanismos subjacentes à aprendizagem e à memória.⁶¹

Quanto à dopamina, o extrato de *Ginkgo biloba* promove um aumento na transmissão dopaminérgica e noradrenérgica. Este efeito não se deve à inibição direta da atividade das enzimas monoamina oxidase, uma vez que as suas atividades permanecem inalteradas após administração prolongada do extrato. Em vez disso, os efeitos do extrato de *Ginkgo biloba* parecem decorrer de alterações na sensibilidade ou na regulação dos recetores que controlam a liberação de dopamina e noradrenalina, resultando num aumento sustentado destes neurotransmissores após tratamento prolongado. O incremento da atividade dopaminérgica está relacionado à melhoria da cognição, motivação e regulação emocional, funções frequentemente prejudicadas em quadros como a Doença de Alzheimer. Desta forma, os efeitos observados fornecem uma base plausível para os benefícios cognitivos atribuídos ao *Ginkgo biloba* em contextos clínicos.

62

No sistema serotoninérgico, o extrato de *Ginkgo biloba* exerce efeitos moduladores relevantes, promovendo um aumento nos níveis de serotonina pela inibição da monoamina oxidase e pela modulação da recaptação e da expressão dos recetores serotoninérgicos, cuja densidade tende a diminuir com o envelhecimento. A serotonina desempenha um papel fundamental não apenas na regulação do humor e do comportamento, mas também na plasticidade sináptica, na consolidação da memória e na redução da carga amiloide no cérebro. Neste contexto, o presente estudo demonstrou que

o tratamento com *Ginkgo biloba* restaurou os níveis dos receptores 5-HT1A e 5-HT1B no hipocampo, indicando um potencial neuroprotetor da planta por meio da preservação da sinalização serotoninérgica em regiões cerebrais envolvidas na cognição e na memória.

Conclusão

A Doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade, afetando milhões de pessoas no mundo todo e impactando não apenas os pacientes, mas também as suas famílias, cuidadores e o sistema de saúde como um todo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, ainda sem cura, caracterizada por deterioração cognitiva, perda de memória e habilidades funcionais que comprometem a qualidade de vida. Diante deste cenário, é fundamental investigar alternativas terapêuticas que, mesmo que não revertam o quadro, possam retardar a sua progressão e melhorar a qualidade de vida.

Nesse contexto, o uso de fitoterápicos, como o *Ginkgo biloba*, tem ganhado destaque na literatura científica. Com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, tem sido estudado como adjuvante no tratamento de sintomas cognitivos e comportamentais associados ao Alzheimer.

O farmacêutico, como profissional da saúde especializado em medicamentos e terapias, tem um papel tanto na orientação segura e eficaz do uso de produtos fitoterápicos quanto na promoção da pesquisa e inovação em novas abordagens terapêuticas. Além disso, a atuação farmacêutica é essencial na identificação de interações medicamentosas, no acompanhamento farmacoterapêutico e na educação em saúde, especialmente em populações idosas, que são frequentemente polimedicadas.

Conclusão global

O estágio curricular representa o final do percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta unidade curricular permitiu-me não só consolidar os conhecimentos e aprendizagem adquiridos ao longo do meu percurso académico, mas também conhecer diversos profissionais da área com os quais pude aprender muito mais.

Concluo esta etapa com um maior entendimento sobre o papel do farmacêutico no sistema de saúde, desde a farmácia comunitária até à farmácia hospitalar. A experiência prática permitiu-me perceber a importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde, não só na dispensa e aconselhamento de medicamentos, mas também na promoção da saúde, prevenção de doenças e acompanhamento individualizado dos utentes.

O estágio revelou ainda a importância do trabalho em equipa e a necessidade de uma comunicação eficaz para garantir uma prestação de cuidados de qualidade. Foi possível observar como o farmacêutico contribui para a segurança do doente, para a otimização da terapêutica e para a educação em saúde, apoiando a população em diversas fases da vida.

Este período de formação prática reforçou a minha motivação e compromisso com a profissão, evidenciando a constante necessidade de atualização e aprendizagem para responder às exigências e desafios do dia a dia. Sinto-me agora mais preparada para integrar o mercado de trabalho e para desempenhar um papel ativo e responsável no cuidado à saúde da comunidade.

Bibliografia

1. Association AV. Off-label drugs, compounded medicines and antibiotics. Available from: <https://www.ava.com.au/library-journals-and-resources/ava-other-resources/prescribing-guidelines/off-label-drugs-compounded-medicines-and-antibiotics/>. Accessed 7 fevereiro 2025
2. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento: Gabapentina. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Gabapentina_c%C3%A1psula+-RCM.doc/960fc2c5-1b6c-47bd-ac75-f7bf50775f82. Accessed 7 fevereiro 2025
3. Di Cesare F NV, Ravasio G, Villa R, Draghi S, Cagnardi P. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses. *Animals (Basel)*. 2023;13(12):2045. doi: 10.3390/ani13122045
4. DC P. Use of gabapentin in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association (J Am Vet Med Assoc)*. 2017;251(10):1175-1178. doi: 10.2460/javma.251.10.1175
5. Fagron. SyrSpend® SF Compatibility table. Available from: https://gr.fagron.com/sites/default/files/product/document/sssft10_compatibility_table_en_we_b.pdf. Accessed 15 fevereiro 2025
6. Drugs.com. Microcrystalline Cellulose. Available from: <https://www.drugs.com/inactive/microcrystalline-cellulose-48.html>. Accessed 15 fevereiro 2025
7. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respiratory Medicine*. 2008;102(1):10-19. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.031
8. DGS. Orientação n.º 010/2017: Ensino e Avaliação da Técnica Inalatória na Asma. Accessed 06 de abril 2025
9. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Proximidade – Relatório do Grupo de Trabalho para a Dispensa em Proximidade. 2020.
10. Ministros PdCd. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro: Cria o regime de dispensa em proximidade de medicamentos e outros produtos de saúde prescritos para ambatório. *Diário da República*; 2023.
11. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento: Nivolumab. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf. Accessed 30 maio 2025
12. Kinoshita M OE, Borys F, Bruschetti M. Opioids for procedural pain in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(6). doi: 10.1002/14651858.CD015056.pub3
13. Eudy-Byrne R ZN, Adeniyi-Jones SC, et al. Pharmacometric dose optimization of buprenorphine in neonatal opioid withdrawal syndrome. *Clinical and Translational Science*. 2021;14(6):2171-2183. doi: 10.1111/cts.13074
14. DGS. Norma Clínica n.º 031/2013 – Profilaxia Antibiótica Cirúrgica na Criança e no Adulto. 2022.
15. LY L, A H, YT C, et al. The association between interest of nutritional supplements and COVID-19 pandemic - evidence from Google Trends. *BMC Public Health*. 2024;24(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17607-2>
16. OMS. Health literacy: The solid facts. 2013.
17. Argano CM, L.; Amodeo, S.; Orlando, V.; Torres, A.; Corrao, S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>
18. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18:153-165. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

19. DGS. Prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D (Norma nº 004/2019). 2019.
20. Endocrinologia SPd. Défice de Vitamina D. <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/defice-de-vitamina-d>.
21. C. I. Ribeiro ELN, J. Martin-Martins. A Vitamina D na Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes. 2021;16:13-24. doi:
22. DGS. Norma nº 004/2019- Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/2019>.
23. Lung BEK, David E. E. Calcitriol. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526025/>. Accessed
24. Melguizo-Rodríguez L C-RV, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. Nutrients. 2021;13(3):830. doi: 10.3390/nu13030830
25. Márcia Alves MB, Fátima Leitão, Gilberto Marques, Graça Ribeiro, Francisco Carrilho. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2013;8(1):32-39. doi: 10.1016/j.rpedm.2012.12.001
26. Keane JT EH, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? Nutrients. 2018;10(4):496. doi: 10.3390/nu10040496
27. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. Kidney International Supplements. 2011;1(4):136-141. doi: <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.30>
28. Osancevic A. Vitamin D status in psoriasis patients treated with UVB therapy: Institute of Clinical Sciences at Sahlgrenska Academy 2009.
29. DGS. Programa Nacional de Combate à Obesidade. 2005.
30. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-867. doi: 10.1038/nature05485
31. Gregor MF, & Hotamisligil, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. Annual Review of Immunology. 2011;29:415-445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
32. Jeppesen SRaPB. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance. Nutrients. 2021;13:4358. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124358>
33. Alberti KGMM, Eckel, R. H., Grundy, S. M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
34. DGS. Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no Serviço Nacional de Saúde. 2017.
35. Alves RS, Ana & Kislava, Irina & Nunes, Baltazar & Freire, Ana. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Fatores Associados. Acta Médica Portuguesa. 2021;34. doi: 10.20344/amp.15051
36. Fei-fei Han Y-IL, Li-li Gong, He Liu, Zi-rui Wan & Li-hong Liu. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. Lipids in Health and Disease. 2017;16(157). doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0477-7>
37. Omid Asbaghi MZK, Sara Kashkooli, Amir Abbasnezhad. Effect of Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Insulin, Insulin Sensitivity, and Glycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Hormone and Metabolic Research. 2019;51:288-295. doi: 10.1055/a-0887-0205
38. Mahdi Sepidarkish FF, Maryam Akbari-Fakhrabadi, Nazli Namazi, Amir Almasi-Hashiani, Arezoo Maleki Hagiagha, Javad Heshmati. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacological Research. 2019;139:141-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.011>

39. Sushil K. Jain DM. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;437(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.06.004>
40. Hawa N. Siti YK, J. Kamsiah. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology*. 2015;71:40-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005>
41. Dall RD CM, Shewokis PA, et al. Combined vitamin D and magnesium supplementation does not influence markers of bone turnover or glycemic control: A randomized controlled clinical trial. *Nutrition Research*. 2023;110:33-43. doi: 10.1016/j.nutres.2022.12.005
42. Ebadi SA SL, Rashidi E, Ebadi SS, Khalili S, Sadeghi S, Afzali N, Shiri SM. Supplementation with vitamin D and insulin homeostasis in healthy overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(3):256-261. doi: 10.1016/j.orcp.2021.03.004
43. Lontchi-Yimagou E KS, Goyal A, Zhang K, You JY, Carey M, Jain S, Bhansali S, Kehlenbrink S, Guo P, Rosen ED, Kishore P, Hawkins M. Insulin-sensitizing effects of vitamin D repletion mediated by adipocyte vitamin D receptor: Studies in humans and mice. *Mol Metab* 2020;41. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101095
44. Zhang Y NP, Miao Y, Chen H, Tang L, Song H, Li W, Li X. . Vitamin D3 improves glucose metabolism and attenuates inflammation in prediabetic human and mice. *J Nutr Biochem*. 2024;130. doi: 10.1016/j.jnutbio.2024.109659
45. Holt R PJ, Dinsdale E, Knop FK, Juul A, Jørgensen N, Blomberg Jensen M. Vitamin D Supplementation Improves Fasting Insulin Levels and HDL Cholesterol in Infertile Men. *Clinical Endocrinology*. 2022;107(1):98-108. doi: 10.1210/clinem/dgab667
46. Deruyter S VBS, De Guchtenaere A. Response to vitamin D replacement therapy in obese children and adolescents with vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Pediatric Endocrinology*. 2023;36(5):458-465. doi: 10.1515/jpem-2022-0598
47. Miao J BK, Huang S, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *Am Heart Assoc*. 2021;10. doi: 10.1161/JAHA.120.017727
48. Agnello LC, M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232112854>
49. S. T. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases. *Cell Stem Cell*. 2023;30(5):512-529. doi: 10.1016/j.stem.2023.03.017
50. Pagotto GLdOS, L.M.O.d.; Osman, N.; Lamas, C.B.; Laurindo, L.F.; Pomini, K.T.; Guissoni, L.M.; Lima, E.P.d.; Goulart, R.d.A.; Catharin, V.M.C.S.; et al. Ginkgo biloba: A Leaf of Hope in the Fight against Alzheimer's Dementia: Clinical Trial Systematic Review. *Antioxidants* 2024;13. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13060651>
51. Fangcheng Fan HL, Xiaojie Shi, Yangwen Ai, Qingshan Liu, and Yong Cheng. The Efficacy and Safety of Alzheimer's Disease Therapies: An Updated Umbrella Review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022;85(3):1195-1204. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-215423>
52. Gregory JV, Y.V.; Bredesen, D.E.; Rao, R.V. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules* 2021;11(543). doi: <https://doi.org/10.3390/biom11040543>
53. Piekarczyk JP, N.; Burdan, O.; Kurek, M.; Chrościńska-Krawczyk, M. Phytotherapy in Alzheimer's Disease—A Narrative Review. *Biomedicines*. 2024;12. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081812>
54. Xie LZ, Q.; Lu, J. . Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies. *Cells*. 2022;11. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11030479>
55. Smith JV LY. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2004;64(4):465-472. doi: 10.1007/s00253-003-1527-9
56. Perry SKSSSRJCGP-VG. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16:666-674. doi: 10.1007/s13311-019-00767-8

57. S. Mahadevan YP. Multifaceted Therapeutic Benefits of Ginkgo biloba L.: Chemistry, Efficacy, Safety, and Uses. *Journal of Food Science*. 2007;73(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00597.x>
58. Luthra R RA. Role of Medicinal Plants against Neurodegenerative Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022;23(1):123-139. doi: 10.2174/1389201022666210211123539
59. Aidin Mohammadi Zonouz MGR, Hossein Hosseinzadeh,. The molecular mechanisms of ginkgo (Ginkgo biloba) activity in signaling pathways: A comprehensive review,. *Phytomedicine*. 2024;126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155352>.
60. Sun L AM, Tirkey A, et al. Anti-Neuroinflammatory Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761 in LPS-Activated BV2 Microglial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15). doi: 10.3390/ijms25158108
61. Su-Jane Wang H-HC. Ginkgolide B, a constituent of Ginkgo biloba, facilitates glutamate exocytosis from rat hippocampal nerve terminals. *European Journal of Pharmacology*. 2005;514(2-3):141-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.03.027>.
62. Yoshitake T YS, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159(3):659-668. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00580.x

Anexos

Anexo 1- Folheto da utilização da gabapentina na veterinária



GABAPENTINA- INDICADA OU NÃO PARA ANIMAIS?

MECANISMO DE AÇÃO

Ao contrário do esperado, a gabapentina não tem afinidade para os recetores GABA-A ou GABA-B, nem interfere no metabolismo do GABA.

A gabapentina liga-se à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes da voltagem, reduzindo a entrada de cálcio nos neurónios pré-sinápticos, diminuindo a libertação de neurotransmissores excitatórios.

INDICAÇÕES

A gabapentina está indicada para as seguintes condições, em uso humano:

- Tratamento da dor neuropática periférica
- Epilepsia

Em animais, é utilizada off-label para o tratamento de:

- Tratamento da dor neuropática periférica
- Epilepsia
- Ansiedade

FORMAS FARMACÊUTICAS QUE DISPONIBILIZAMOS

Cápsulas (maior estabilidade)

Suspensão oral (excipientes adaptados à espécie para melhorar a administração)

ESPÉCIES EM QUE É MAIS COMUMENTE UTILIZADA:

Cães

Gatos

Cavalos

Atividade anti-convulsivante: redução da hiperexcitabilidade neuronal

Atividade analgésica: efeito da gabapentina na espinal medula e no locus coeruleus, inibindo vias descendentes da dor.

Atividade ansiolítica: mecanismo ainda não esclarecido

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

Apesar das requisições de medicamentos manipulados acompanharem sempre uma receita médica, devemos considerar a espécie a que se destina, e perceber se a dosagem está adequada. Em caso de dúvida, devemos consultar o médico veterinário prescritor.

IMPORTÂNCIA DA MANIPULAÇÃO

Como farmacêuticos, o nosso dever é garantir a eficácia, segurança e qualidade de todos os medicamentos que produzimos, cumprindo rigorosamente as preparações de cada formulação, segundo a farmacopeia.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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