



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Francisca Costa Rebelo

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Francisca Costa Rebelo
Farmácia Barreto
(20 Jan- 18 Jul)

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Sandra Sanches

Julho de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 19 de Setembro de 2025

Francisca Costa Rebelo

Resumo

O presente relatório reúne as atividades desenvolvidas durante o estágio curricular realizado na Farmácia Barreto da Trofa, bem como dois temas de investigação que foram aprofundados ao longo desse mesmo período. O estágio na farmácia comunitária abrangeu um conjunto alargado de funções, que incluíram o contacto e acompanhamento dos utentes, bem como várias responsabilidades de *backoffice*. A experiência foi enriquecida com as atividades dinamizadas, centradas especialmente na sensibilização e educação em saúde. A primeira atividade centrou-se no papel do farmacêutico na comunidade, através da minha participação na 1ª Feira da Saúde e Formação da Trofa, onde realizei rastreios de parâmetros vitais e metabólicos e prestei aconselhamento individualizado. A segunda atividade incidiu na sensibilização para a fotoproteção, destacando as diferentes radiações UV, os riscos associados e a importância da adequada seleção e utilização do protetor solar. Já a terceira atividade, dedicada à saúde feminina, abordou temas como a menopausa e as infeções vulvovaginais, integrando a disponibilização de materiais educativos, formação à equipa e a criação de instrumentos de apoio ao aconselhamento.

Paralelamente, foram desenvolvidos dois temas. O primeiro aprofunda o papel da metformina no envelhecimento, analisando os principais marcadores biológicos, os mecanismos através dos quais o fármaco pode modulá-los, bem como a evidência disponível em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos. Este tema inclui as limitações atuais e as perspetivas futuras, reforçando o potencial da metformina como candidata na intervenção antienvelhecimento. O segundo tema analisa o bakuchiol como molécula promissora na dermocosmética, destacando os seus mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes, os benefícios clínicos em condições como acne e envelhecimento cutâneo e o seu perfil de segurança superior face aos retinoides clássicos.

Agradecimentos

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes que fizeram parte deste percurso, cujo ensino foi essencial para a minha formação. À minha orientadora, Prof. Dr. Beatriz Quinaz, pela constante disponibilidade, apoio e orientação nesta reta final. À Prof. Dr. Paula Fresco, por ter marcado de forma tão significativa este percurso.

À Dra. Sandra Sanches, pela oportunidade de realizar este estágio, pela simpatia e pela confiança depositada em mim. Um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia Barreto, Eugénia, Isabel, Joana, João, Maria José, Sara e Sílvia, por tudo o que me ensinaram, pela forma como me acolheram desde o primeiro dia, e por serem excelentes farmacêuticos e um grande exemplo. Deixo ainda um carinho especial à D. Helena.

Aos meus pais, por serem o meu maior apoio e a minha maior inspiração, pelo amor incondicional que me dão e por me mostrarem todos os dias o verdadeiro significado da palavra família. Obrigada, mãe e pai. À minha irmã, a minha pequenina que na verdade já não é pequenina, por ser o melhor que alguma vez podia pedir, nada nos separa, Vi. À minha avó, por ser uma segunda mãe tão especial.

Ao meu Tommy, por me fazer tão feliz todos os dias, por acreditar sempre em mim e por ser o meu porto seguro, quero continuar a crescer e a partilhar sonhos ao teu lado. Às minhas meninas, Cara, Constança e Pipa, por serem as minhas amigas da vida e para a vida. Pela amizade tão bonita que temos e por todos os momentos que passamos juntas. Vocês são tão especiais! À minha querida Inesita, que será sempre a minha housemate. Um dia estaremos a contar aos nossos filhos as aventuras que vivemos em Barcelona. Guardarei para sempre no meu coração os seis meses que passamos juntas. O que Barcelona uniu, nunca se irá separar. Aos meus amigos que tornaram a faculdade num lugar melhor, ao Bé, pela amizade e energia contagiante que transmite sempre, à Clara pela boa amiga que é e por ter feito o meu incrível dicionário, aos meus madeirenses preferidos, o Francisco pelo coração lindo que tem e por estar sempre pronto para ajudar e a Gabi pela amiga tão boa que é, que tornou as nossas aulas melhores, os mercados da *Muxima* melhores, tudo melhor. Espero ter tornado o Porto na vossa casa da mesma maneira que

tornaram a Madeira na minha segunda casa. À Cláudia e ao Chico, por serem tão bons amigos. À Bea, que tornou todas as queimas melhores e por se juntar à futura grande aventura, à Kika e à Bea Paiva pelos jantares longínquos, mas sempre tão bons. Em resumo, quero agradecer à minha família e a todos aqueles que escolhi para serem a minha família.

Em último, mas não menos importante, deixo também um reconhecimento especial ao meu projeto *Muxima*, que desenvolvi com muito dedicação e que representou uma parte significativa do meu percurso. À associação *Cura +*, por me ter ensinado muito e ter confirmado que um pequeno gesto pode mudar uma vida.

Índice geral

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	III
RESUMO.....	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E ANEXOS.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR	1
1-CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR	1
2-CRONOGRAMA.....	1
3-ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	4
ATIVIDADE 1: PAPEL DO FARMACÊUTICO NA COMUNIDADE	4
ATIVIDADE 2: SENSIBILIZAÇÃO PARA O USO DO PROTETOR SOLAR	6
ATIVIDADE 3: PROMOÇÃO DA SAÚDE NO DIA INTERNACIONAL DA SAÚDE FEMININA.....	8
PARTE 2 – TEMAS DE DESENVOLVIMENTO.....	11
TEMA 1 – METFORMINA COMO AGENTE NO ANTI-ENVELHECIMENTO	11
1. <i>Introdução e contextualização</i>	11
2. <i>Envelhecimento: contexto biológico e social</i>	11
3. <i>Metformina: um anti diabético candidato ao anti-envelhecimento</i>	16
4. <i>Evidências pré clínicas e clínicas</i>	20
5. <i>Limitações da metformina.</i>	21
6. <i>Conclusão</i>	22

TEMA 2 -O BAKUCHIOL COMO ALTERNATIVA AO RETINOL, NA DERMOCOSMÉTICA.....	23
1. <i>Introdução e contextualização</i>	23
2. <i>A estrutura e função da pele</i>	23
3. <i>Retinoides</i>	24
4. <i>Bakuchiol</i>	26
5. <i>Mecanismos de ação</i>	28
6. <i>Segurança e tolerabilidade</i>	31
7. <i>Conclusão</i>	32
CONCLUSÃO GLOBAL	33
BIBLIOGRAFIA	34

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

Figura1- Marcadores do envelhecimento.	11
Figura 2- Estrutura química metformina.....	16
Figura 3- Esquema do mecanismo de ação da metformina na DM2	17
Figura 4- Atividade retinoide e tolerância.....	25
Figura 5- Estruturas químicas do bakuchiol	26
Figura 6- Representação esquemática extração bakuchiol.....	27
Figura 7- Comparação entre bakuchiol e retinol em parâmetros antioxidantes	28
Figura 8- Comparação entre bakuchiol e retinol em parâmetros anti-inflamatórios.	29
Figura 9- Efeitos do bakuchiol e do retinol na síntese de fibronectina e no processo de cicatrização.....	30
Figura 10- Esquema síntese dos efeitos do bakuchiol na pele.....	31
Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.2	
Anexo1.....	54
Anexo2.....	55

Lista de abreviaturas

AMPK - AMP-*activated protein kinase*

COX-2 - Ciclooxygenase-2

DHT - Di-hidrotestosterona

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

ECM - Matriz extracelular

FGF7 - *Fibroblast Growth Factor 7*

HDAC - Histona desacetilase (*Histone deacetylase*)

IFN- γ - Interferão gama

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IL-6 - Interleucina 6

iNOS - Óxido nítrico sintase induzível

LPS - Lipopolissacárido

MIC- Concentração mínima inibitória

MIF - Fator inibitório da migração de macrófagos (*Macrophage migration inhibitory factor*)

MMP - Metaloproteinases da matriz

NF- κ B - Fator nuclear kappa B

NO - Óxido nítrico

PGE₂ - Prostaglandina E₂

ROS - Espécies reativas de oxigénio (*Reactive oxygen species*)

SASP *Senescence-associated secretory phenotype*

TAME - *Targeting Aging with Metformin*

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

UV/UVA/UVB - Radiação ultravioleta A/B

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1-Contextualização do estágio curricular

No período de 20 de Janeiro a 18 de Julho de 2025, realizei o meu estágio curricular em Farmácia Comunitária, integrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio decorreu na Farmácia Barreto, localizada na cidade da Trofa, sob a orientação da Dra. Sandra Sanches, diretora técnica da farmácia.

A Farmácia Barreto constitui uma referência de proximidade e confiança para a comunidade trofense, encontrando-se estrategicamente situada junto à estrada nacional, numa zona de elevada circulação e afluência diária. Esta localização privilegiada reflete-se na diversidade de utentes, englobando tanto residentes, os utentes habituais, como utentes de passagem.

No que diz respeito ao horário de funcionamento, a farmácia encontra-se aberta nos dias úteis e sábados das 8h30 às 21h00 e nos domingos e feriados das 9h00 às 13h00. A equipa é composta por farmacêuticos e técnicos auxiliares de farmácia, que promovem um bom ambiente de trabalho colaborativo. A farmácia disponibiliza um vasto conjunto de serviços, nomeadamente a medição de parâmetros bioquímicos, como glicemia, triglicerídeos e colesterol total; a avaliação de parâmetros fisiológicos, incluindo pressão arterial, peso, altura e índice de massa corporal; a realização de testes rápidos de antigénio; a administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis; a Preparação Individualizada da Medicação (PIM); bem como consultas de podologia, nutrição, osteopatia e psicologia.

Além destes serviços, a farmácia oferece uma ampla seleção de produtos de dermocosmética e ortopedia.

2-Cronograma

O estágio curricular decorreu entre os meses de Janeiro e Julho e permitiu-me desenvolver as atividades descritas na tabela 1.

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

		Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho
Backoffice	Receção e confirmação de encomendas.							
	Armazenamento e organização de medicamentos e produtos de saúde.							
	Controlo prazos de validade							
	Controlo condições temperatura e humidade							
	Devoluções e regularizações							
Atendimento	Observação de atendimentos							
	Atendimento supervisionado							
	Atendimento autónomo							
Atividades	Atividade 1							
	Atividade 2							
	Atividade 3							
Preparação Individualizada de Medicação (PIM)								
Medição da pressão arterial e determinação de parâmetros bioquímicos.								

As primeiras funções que desempenhei foram sobretudo no *backoffice*, onde aprendi a rececionar e confirmar encomendas, organizar stocks e efetuar devoluções. Estas atividades permitiram-me conhecer o sistema informático utilizado na farmácia, o *SIFARMA2000*, uma ferramenta essencial para a gestão da farmácia. Neste contexto, fui também responsável pelo controlo dos prazos de validade e pela devolução dos produtos fora desses mesmos prazos, garantindo a qualidade e a segurança da terapêutica disponibilizada. Desde o início que acompanhei o atendimento ao público, inicialmente de

forma observacional e supervisionada, e gradualmente, de forma autónoma. Neste processo, realizei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica e a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), assim como aprendi e dispensei psicotrópicos e estupefacientes, sempre respeitando os cuidados e exigências legais aplicáveis. Colaborei ainda na preparação de antibióticos em suspensão oral, assegurando sempre a correta elaboração e o aconselhamento adequado ao utente. Durante o meu estágio, tive contacto com as normas legais relativas à conservação de medicamentos, nomeadamente a obrigatoriedade do registo e monitorização da temperatura e humidade nas farmácias. A Farmácia Barreto encontra-se equipada com quatro termohigrómetros devidamente calibrados, distribuídos por diferentes áreas, permitindo uma monitorização eficaz. Os dados registados são analisados e compilados semanalmente, garantindo a segurança e estabilidade dos medicamentos armazenados.

Participei em diversas atividades de prestação de serviços farmacêuticos, como a medição da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos e Preparação Individualizada da Medicação (PIM), que consiste na organização da terapêutica do utente em dispositivos descartáveis, garantindo uma administração adequada e uma melhor adesão ao tratamento. Ao longo do estágio, colaborei também nas tarefas de faturação e receituário, uma atividade fundamental realizada mensalmente. Paralelamente, participei em campanhas de saúde e promoção de produtos, apoiando a equipa na criação de conteúdos de marketing e comunicação. Durante os seis meses de estágio, tive oportunidade de participar em formações promovidas por diferentes laboratórios e marcas, como *Nuxe*, *Théa*, *SVR*, *Servier*, *Aboca* e *Melagyn* e *Filorga* que serviram para aprofundar os meus conhecimentos nas áreas de dermocosmética, fitoterapia e suplementação, melhorando o meu aconselhamento ao utente. O estágio curricular, realizado na farmácia comunitária, permitiu-me desenvolver competências práticas e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Através da experiência no *backoffice*, no atendimento ao público, nos serviços farmacêuticos e na gestão da farmácia, pude compreender a complexidade e a responsabilidade inerentes à profissão.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Papel do farmacêutico na comunidade

Contextualização:

Na comunidade, o papel do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicamentos. Este profissional de saúde é fundamental na prevenção de doenças, na motivação para a adoção de estilos de vida saudáveis e na melhoria da adesão terapêutica. A proximidade com a população torna o farmacêutico num agente fundamental na implementação de estratégias de saúde pública. Foi neste enquadramento que, em representação da Farmácia Barreto, participei na 1.^a Edição da Feira da Saúde e Formação da Trofa, realizada nos dias 28 e 29 de março. Esta iniciativa, promovida pela Câmara Municipal da Trofa em colaboração com várias farmácias do município, teve como principal objetivo melhorar a literacia em saúde, tornar os estilos de vida mais conscientes e sensibilizar para a prevenção de comportamentos de risco.¹ Os princípios idealizados alinharam-se com base no Plano Nacional de Saúde 2030.²

Desenvolvimento:

Nesta atividade, participei em várias vertentes destacando sempre a importância do farmacêutico na comunidade. Sensibilizei os utentes para a importância de um seguimento farmacoterapêutico e reforcei pontos como o uso correto da medicação prescrita, a identificação de potenciais interações medicamentosas prejudiciais e ainda a adesão terapêutica. Esta última constitui um fator fundamental no sucesso clínico, embora seja muitas vezes negligenciada. Estudos indicam que a adesão terapêutica é frequentemente baixa, cerca de 50% em doenças crónicas, comprometendo assim a eficácia clínica e aumentando significativamente a morbilidade, mortalidade e os custos na saúde.³ Perante as situações de polimedicação, muito frequentes nas camadas mais idosas da população, propus a utilização da preparação individualizada da medicação (PIM), uma estratégia fundamental para melhorar a adesão.

Adicionalmente, realizei rastreios bioquímicos, conduzidos segundo os protocolos de boas práticas recomendados para a farmácia comunitária.⁴ Entre os parâmetros avaliados destacou-se a medição da pressão arterial, determinante para o despiste precoce da hipertensão arterial e de outros problemas cardiovasculares.⁵ Segundo a Organização Mundial da Saúde, estima-se que 1,28 mil milhões de adultos com idades entre os 30 e 79 anos têm hipertensão a nível mundial, sendo que quase metade desconhece a sua condição.⁶ Também a avaliação da glicemia capilar assumiu particular relevância, por se tratar de um exame fundamental tanto no despiste precoce do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como no acompanhamento da doença em indivíduos já diagnosticados. Estes dados reforçam a pertinência dos rastreios, pois estes permitem a identificação precoce de duas condições prevalentes e modificáveis, que constituem fatores modificáveis de risco cardiovascular.⁷ Juntamente, procedi à recolha, análise e interpretação dos resultados obtidos para cada utente, adaptando o meu aconselhamento farmacêutico não apenas a nível terapêutico, mas também a nível não farmacológico, onde valorizei a importância da adoção de estilos de vida saudáveis.

Neste âmbito, destaquei a relevância da prática regular de atividade física, uma intervenção não farmacológica muito eficaz no atraso do envelhecimento biológico, pelo seu papel na atenuação da disfunção mitocondrial.⁸ Além disso, realcei o impacto da alimentação, expondo que uma dieta diversificada e equilibrada está associada à redução da fragilidade, à melhoria do desempenho cognitivo, da qualidade do sono e do estado nutricional. Para além da vertente clínica, o diálogo estabelecido durante a feira revelou-se igualmente importante para reforçar a confiança dos utentes e incentivá-los a futuras visitas à Farmácia Barreto na procura deste acompanhamento e aconselhamento profissional.⁹ Divulguei ainda todos os serviços da farmácia, dando ênfase à disponibilização de ferramentas digitais, como o caso da *app* móvel da farmácia, que visa facilitar a comunicação com o utente.

Conclusão:

A participação na 1.ª Feira da Saúde e Formação da Trofa foi uma experiência enriquecedora, que reforçou o papel do farmacêutico como um profissional de

proximidade. Este tipo de iniciativas é fundamental para fortalecer a relação com a comunidade, evidenciando a farmácia comunitária como um pilar essencial da saúde pública e o farmacêutico como um participante ativo na prevenção e educação em saúde.

Atividade 2: Sensibilização para o uso do protetor solar

Contextualização:

A radiação ultravioleta (UV), proveniente da exposição solar, é um dos principais fatores ambientais que afetam a saúde da pele. Esta radiação é responsável tanto por efeitos agudos, eritema e queimaduras solares, como também por efeitos crônicos, o fotoenvelhecimento, hiperpigmentações, queratoses actínicas e diferentes tipos de cancro cutâneo.^{10,11} Apesar do conhecimento generalizado em relação aos perigos que estão associados à radiação UV, a adesão ao uso diário do protetor solar ainda é insuficiente, muitas vezes devido à desinformação, ao desconhecimento dos tipos de radiação ou à percepção de que a sua aplicação é apenas necessária em situações de exposição intensa, sobretudo durante o verão. Durante o meu estágio na Farmácia Barreto, criei uma campanha de sensibilização sobre o uso adequado do protetor solar, com o objetivo de descomplicar a fotoproteção e torná-la num hábito diário. Esta atividade permitiu-me aplicar os conhecimentos de dermofarmácia e contribuir de forma proativa na promoção da saúde pública.

Desenvolvimento:

A campanha foi idealizada com o objetivo de ser clara, prática e também educativa. A mensagem foi transmitida através de folhetos informativos, publicações nas redes sociais e interações diretas com os utentes da farmácia. Durante estas interações, abordei alguns temas essenciais relacionados com a exposição solar, nomeadamente as distintas radiações que compõem a luz solar.

A luz solar é composta por um espectro contínuo de radiação eletromagnética, sendo esta dividida em radiação ultravioleta (UV), luz visível e radiação infravermelha (IV).¹² A radiação UV, apesar de representar apenas cerca de 5% da radiação solar que atinge a

superfície terrestre, tem um impacto significativo na superfície cutânea. A radiação UV divide-se em três tipos : UVC, UVB e UVA, todos com diferentes comprimentos de onda e efeitos. A radiação UVC (100–280 nm) é uma radiação de elevada energia, mas é completamente absorvida pela atmosfera e, portanto, não atinge a superfície terrestre, razão pela qual não tem impacto direto na exposição solar natural.^{13,14} Por outro lado, a radiação UVB (280–320 nm) representa 1 a 10% da radiação UV que atinge a superfície terrestre e é parcialmente filtrada pela camada de ozono. Apesar da sua baixa proporção, esta é altamente energética e penetra as camadas superiores da epiderme, sendo a principal responsável pelas queimaduras solares, pelo eritema e por danos cutâneos agudos, além de contribuir para o fotoenvelhecimento e, a longo prazo, para o desenvolvimento de neoplasias cutâneas, como o carcinoma espinocelular e o melanoma. A UVB não atravessa o vidro, sendo assim a exposição a este tipo de radiação limitada a ambientes exteriores.

Ao contrário da radiação UVB, a radiação UVA (320–400 nm) constitui a maior parte da radiação UV que chega à superfície terrestre, praticamente sem ser filtrada pela atmosfera. Apesar de apresentar menor energia dos fotões, o seu maior comprimento de onda permite-lhe penetrar profundamente na pele, alcançando a derme.^{13,14} Uma exposição prolongada à radiação UVA favorece o envelhecimento precoce da pele, promovendo a indução de radicais livres, alterações na pigmentação, bem como a degradação de fibras de colagénio e elastina. Além disso, a UVA participa igualmente na fotocarcinogénese e na imunossupressão. Importa ainda referir que, ao contrário da UVB, a radiação UVA atravessa o vidro, o que significa que a exposição a esta radiação pode ocorrer mesmo em ambientes interiores com luz solar direta.^{14,15,16}

Outro ponto central da campanha foi a explicação sobre a importância da utilização de protetores solares de amplo espectro, que oferecem proteção contra a radiação UVA e UVB, bem como o aconselhamento individualizado para ajudar os utentes a escolher o protetor solar mais adequado.¹⁷ Além disso, destaquei como é feita a correta aplicação do protetor solar, e recomendei que houvesse uma reaplicação a cada duas horas ou após nadar ou transpirar, conforme orientado pela OMS.¹⁸

Conclusão:

A consciencialização da população sobre a importância da proteção solar e os riscos associados à exposição da mesma em demasia é um ponto fundamental a abordar no contexto da saúde, uma vez que corresponde a um fator de risco no desenvolvimento de patologias cutâneas graves. Durante a iniciativa, constatei que a população se mostrou bastante receptiva à informação transmitida. Esta abertura demonstra que, quando devidamente abordado, o tema da proteção solar é valorizado pela comunidade, reforçando a importância de continuarmos a insistir nesta área, onde o farmacêutico pode desempenhar um papel central na promoção de hábitos preventivos e na proteção da saúde pública.

Atividade 3: Promoção da saúde no Dia Internacional da Saúde Feminina.

Contextualização:

A saúde feminina enfrenta importantes desafios, um deles relacionado com a persistência de *tabus* que dificultam o diálogo aberto sobre as condições específicas da mulher. Durante o meu estágio e nos atendimentos realizados, contactei muitas vezes com utentes que apresentavam sintomas da menopausa e fiz vários aconselhamentos relacionados com infeções vaginais, o que evidenciou a importância de uma intervenção mais estruturada nestas áreas. Consciente desta realidade, no 28 de maio, Dia Internacional da Saúde da Mulher criado precisamente para chamar a atenção destes desafios, dinamizei na Farmácia Barreto uma iniciativa de sensibilização.¹⁹ O principal objetivo desta atividade foi melhorar a literacia em temas cruciais da saúde feminina, possibilitando o acesso a informação fidedigna. Pela sua proximidade e relação de confiança com a população, a farmácia comunitária mostrou-se o espaço ideal para esta intervenção.

Desenvolvimento:

Uma das ações que desenvolvi nesta atividade passou pela disponibilização de informação cientificamente comprovada sobre a menopausa, com o propósito de melhorar o conhecimento da população em relação a esta etapa da vida da mulher. A menopausa

caracteriza-se como uma fase fisiológica, que ocorre habitualmente entre os 45 e os 55 anos de idade, marcada pela cessação definitiva dos ciclos menstruais. Este fenómeno reflete a falência progressiva da função dos ovários, acompanhada por uma redução acentuada da produção hormonal, em particular dos estrogénios e da progesterona.^{20,21}

Outra das ações que desenvolvi foi a criação e exposição de mensagens educativas na farmácia, conforme exemplificado no anexo 1. Para garantir que fossem lidas pelo maior número possível de pessoas, distribui estas mensagens por diferentes pontos da farmácia, incluindo os balcões de atendimento. Optei por usar o formato “Sabias que...?” para despertar a curiosidade, seguido de uma verdade fundamentada por uma breve explicação e, por fim, a sugestão de uma estratégia de prevenção. O exemplo do anexo 1 é reforçado com dados da *Endocrine Society*, que estimam uma perda de densidade óssea até 20% durante a menopausa.²²

Numa vertente direcionada para a equipa da farmácia, desenvolvi o anexo 2, uma tabela comparativa das principais infeções vulvovaginais, com o objetivo de facilitar e apoiar a realização de um aconselhamento farmacêutico mais preciso e útil. As infeções vaginais revelam-se como um dos motivos mais frequentes de queixa ginecológica, partilhando muitas vezes manifestações clínicas semelhantes, embora resultem de agentes etiológicos distintos. A vaginose bacteriana, a candidíase vulvovaginal e a tricomoniase distinguem-se principalmente pelo agente etiológico, pelas características do corrimento e pelos sintomas. A vaginose bacteriana resulta do desequilíbrio da flora vaginal, frequentemente associado ao aumento do número de bactérias como a *Gardnerella vaginalis*, e manifesta-se por um corrimento fino acinzentado e com odor fétido, geralmente sem sinais inflamatórios evidentes. A candidíase vulvovaginal, causada sobretudo por *Candida albicans*, manifesta-se com prurido e ardor intensos, eritema e corrimento branco espesso habitualmente sem odor associado, sendo particularmente comum após terapêutica antibiótica devido ao desequilíbrio da flora vaginal. Já a tricomoniase, causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*, caracteriza-se por uma inflamação vaginal e, por vezes uretral, acompanhada de prurido e de corrimento amarelo-esverdeado, espumoso e com um odor desagradável, embora em muitos casos possa ser assintomática. Em todas as manifestações, medidas de suporte como higiene íntima

adequada, escolha de roupas íntimas apropriadas e a redução de fatores de risco são fundamentais para prevenir recorrências e garantir a maior eficácia terapêutica.²³

Conclusão:

A realização desta atividade permitiu-me aprofundar conhecimentos na área da saúde da mulher, reforçando a importância da intervenção farmacêutica neste domínio. Nesta iniciativa, a farmácia comunitária reforçou o seu papel como fonte de apoio para a população e um promotor de literacia em saúde. A disponibilização de informação cientificamente validada contribuiu para colmatar lacunas que possam existir nos utentes, favorecendo a identificação precoce de sintomas e a adoção de estratégias preventivas adequadas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Metformina como agente no anti- envelhecimento

1. Introdução e contextualização

Prolongar a longevidade e assegurar um envelhecimento saudável são dos maiores desafios da atualidade. O envelhecimento é visto como um processo inevitável associado ao aumento da incidência de doenças crônicas. Neste contexto, a investigação científica tem procurado identificar fármacos com capacidade de modular este processo. A metformina, atualmente, destaca-se como uma candidata promissora nesta temática.

2. Envelhecimento: contexto biológico e social

O envelhecimento é um processo biológico complexo e progressivo, caracterizado pela perda gradual da homeostase e pela diminuição da funcionalidade a nível celular e tecidual. Estas alterações traduzem-se numa maior vulnerabilidade a doenças crônicas, degenerativas e inflamatórias, associadas à idade, bem como contribuem para um aumento da mortalidade.²⁴

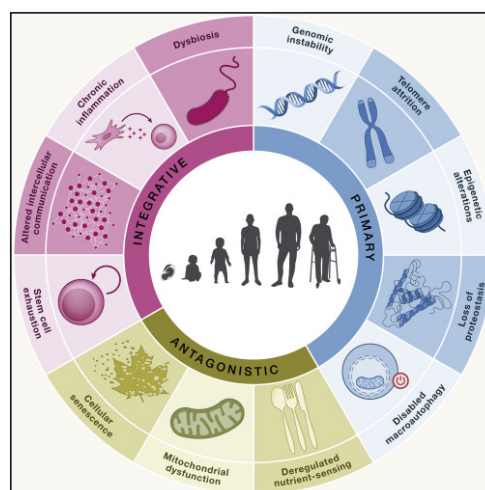


Figura1-Marcadores do envelhecimento. [retirado de²⁵]

Atualmente este processo é sustentado por doze marcadores biológicos fundamentais, representados na figura 1, que interagem de forma dinâmica e promovem a progressiva deterioração da homeostasia, favorecendo o desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade.²⁵

2.1- Marcadores do envelhecimento

2.1.1- Instabilidade genómica

A instabilidade genómica resulta da acumulação progressiva de alterações no material genético, provocadas tanto por agentes exógenos, como por exemplo, a radiação

ultravioleta, fármacos iatrogénicos e poluentes ambientais, bem como por fatores endógenos, incluindo erros na replicação, *stress* oxidativo induzido por espécies reativas de oxigénio (ROS), entre outras. Estas agressões podem originar mutações, deleções, inserções, rearranjos cromossómicos ou aneuploidia.^{26,27,28} Embora existam mecanismos de reparação responsáveis por corrigir estas alterações e garantir a manutenção da integridade genómica, a eficiência destes enfraquece com a idade, favorecendo assim a instabilidade genómica, uma característica primária, capaz de desencadear outros marcadores do envelhecimento.^{25,26,29}

2.2.2- Encurtamento dos telómeros

Outro marcador determinante do envelhecimento celular é o encurtamento progressivo dos telómeros, sequências repetitivas de nucleótidos (TTAGGG nos humanos) localizadas nas extremidades dos cromossomas eucariotas.³⁰ Estes encontram-se associados a um complexo proteico denominado *shelterin*, um multímero de seis subunidades de proteínas, que protege e regula os telómeros, controlando também a ação da telomerase. A telomerase, uma ribonucleoproteína, acrescenta novas sequências teloméricas e ajuda a preservar o comprimento adequado dos telómeros. Contudo, na maioria das células somáticas dos mamíferos, encontra-se em níveis muito baixos ou ausente. Como consequência, a cada ciclo de divisão celular ocorre uma perda gradual destas sequências, promovendo o encurtamento. Quando o comprimento dos telómeros atinge um limite crítico, é desencadeada a senescência replicativa ou apoptose, limitando a renovação celular.^{24,25,31,32}

2.1.3- Alterações epigenéticas

As alterações epigenéticas são definidas como modificações reversíveis e potencialmente herdáveis na expressão génica que não afetam a sequência do DNA, mas sim a forma como este é lido. São destacadas alterações como a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais das histonas, a atuação de RNAs não codificantes (ncRNAs) e a remodelação da cromatina.^{25,26,33} No envelhecimento, observa-se uma hipometilação global do DNA, associada à instabilidade genómica, e

uma hipermetilação localizada em promotores de genes supressores tumorais, que aumentam o risco de cancro.³⁴ As alterações na acetilação e metilação das histonas, bem como a desregulação de microRNAs, são alterações que comprometem processos fundamentais como a reparação do DNA e a homeostase celular.²⁷ As acetiltransferases de histonas (HATs) e desacetilases de histonas (HDACs) funcionam como reguladores da estrutura da cromatina por meio da adição ou remoção de grupos acetilo. As sirtuínas são um subgrupo de HDACs dependentes de NAD⁺, em particular a SIRT1 e a SIRT6, estão envolvidas na reparação do DNA, na resposta ao *stress* oxidativo e na promoção da longevidade. Com o avançar da idade, os níveis de NAD⁺ diminuem o que reduz a atividade das sirtuínas e contribui para o declínio funcional.^{34,36,37}

2.1.4- Perda da proteostase

A perda da proteostase caracteriza-se por um declínio progressivo dos mecanismos celulares essenciais na manutenção da qualidade proteica, como as chaperonas, o proteassoma e a autofagia. Durante o envelhecimento, observa-se uma falência progressiva destes mecanismos de reparação e degradação, levando à acumulação de proteínas danificadas. A autofagia mediada por chaperonas (CMA), um processo altamente seletivo de degradação proteica, em que proteínas com motivos específicos são reconhecidas e transportadas para o interior dos lisossomas através do recetor LAMP-2, cuja estabilidade e a disponibilidade diminuem no envelhecimento. Além disso, também existe um declínio da atividade do proteassoma e da resposta à acumulação de proteínas mal dobradas no retículo endoplasmático, o que contribui para um colapso global da rede de proteostase.^{25,38}

2.1.5- Macroautofagia desativada

A macroautofagia desativada foi, mais recentemente, reconhecida como um novo marcador primário. Apesar da perda da proteostase manter-se relevante, a macroautofagia ganhou destaque por assegurar a remoção não só de proteínas, como também de organelos danificados e outras macromoléculas.²⁵

2.1.6- Desregulação da sensibilidade nutricional

Uma desregulação da sensibilidade de nutrientes traduz-se em alterações nas principais vias metabólicas que controlam o crescimento, o metabolismo e a sobrevivência celular, nomeadamente a via da insulina/IGF-1 (IIS), a mTOR, a AMPK e as sirtuínas. Apesar das divergências relativamente ao impacto da via IIS, estudos sugerem que a sua atenuação pode exercer um efeito protetor no contexto do envelhecimento. Em contraste, há consenso em associar a hiperativação da mTORC1 e a redução da atividade da AMPK e das sirtuínas a processos de envelhecimento, destacando-se a mTOR cuja hiperativação inibe a autofagia e contribui para a acumulação de proteínas e organelos danificados, potenciando o declínio funcional.^{25,26,27}

2.1.7-Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelos celulares cruciais, responsáveis não só pela produção de energia, como também pela regulação da sobrevivência ou morte celular e de múltiplas funções metabólicas essenciais. Com a idade, as mitocôndrias perdem eficiência na fosforilação oxidativa, ao mesmo tempo que aumentam a produção de ROS. Quando os sistemas antioxidantes celulares já não compensam este excesso, instala-se o *stress* oxidativo. Paralelamente, o DNA mitocondrial (mtDNA) acumula mutações e deleções, reforçando o ciclo vicioso de disfunção respiratória e produção excessiva de ROS.^{25,39}

2.1.8- Senescência celular

A senescência celular corresponde a um estado onde as células deixam definitivamente de proliferar, mas continuam metabolicamente ativas, surgindo como uma resposta adaptativa a diversos estímulos como danos do DNA, encurtamento dos telómeros, *stress* oxidativo ou ativação de oncogenes. Embora inicialmente atue como um mecanismo protetor, a acumulação progressiva de células senescentes leva ao desenvolvimento do fenótipo secretor associado à senescência (SASP), que promove a inflamação persistente e a deterioração funcional dos tecidos.^{25, 40}

2.1.9- Exaustão da células-tronco

Com o envelhecimento, as células-tronco entram num processo de esgotamento, expresso não só pela redução da sua quantidade, como pela perda da capacidade funcional das mesmas. A autorrenovação e a diferenciação tornam-se limitadas, o que compromete a regeneração e a manutenção dos tecidos. Este declínio resulta de múltiplos fatores, entre os quais se destacam a acumulação de danos no DNA, disfunção mitocondrial, alterações epigenéticas e modificações no microambiente em que estas células residem.^{25, 41}

2.1.10- Comunicação intercelular alterada

A comunicação entre células torna-se progressivamente menos eficiente e mais desorganizada no envelhecimento, onde os principais sistemas de sinalização endócrina, neural e imunitária sofrem alterações, levando a um desequilíbrio na coordenação das respostas fisiológicas.²⁵

2.1.11- Inflamação crónica de baixo grau

A inflamação crónica de baixo grau é um processo característico do envelhecimento que, ao contrário da resposta inflamatória aguda, instala-se de forma silenciosa e persistente, promovendo a progressiva deterioração funcional dos tecidos. Resulta da acumulação de células senescentes, comprometimento da função mitocondrial, alterações no sistema imunitário e mudanças epigenéticas.²⁵

2.1.12-Disbiose

A disbiose define-se como um desequilíbrio qualitativo e quantitativo da microbiota intestinal, marcado pela perda da diversidade microbiana e pelo predomínio de espécies patogénicas. A este desequilíbrio associam-se várias doenças metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias. Com a idade, a disbiose potencia a inflamação crónica de baixo grau, contribui para resistência à insulina e o declínio da imunidade adaptativa.²⁵

Em suma, estes doze marcadores não descrevem apenas os mecanismos que sustentam o envelhecimento, mas também revelam vias críticas que podem ser exploradas como alvos para intervenções terapêuticas com potencial preventivo do envelhecimento.

Do ponto de vista social, o envelhecimento populacional é hoje um dos principais desafios de saúde pública a nível global. A OMS estima que, até 2050, a população mundial com mais de 60 anos de idade duplique face aos valores atuais.⁴² Embora este aumento da longevidade represente um ponto positivo na evolução humana, está associado a uma maior prevalência de doenças, com impacto crescente nos sistemas de saúde e na economia global. Neste contexto, surge o conceito de envelhecimento saudável, que visa sobretudo assegurar a qualidade de vida.⁴³ Uma das estratégias em estudo é o reposicionamento de fármacos, ou seja, a utilização de fármacos já aprovados em novas indicações, entre os quais se destaca a metformina, amplamente utilizada no tratamento da DM2 e considerada um candidato promissor no anti-envelhecimento pelo seu impacto em múltiplos marcadores biológicos.^{25,44}

3- Metformina: um anti diabético candidato ao anti-envelhecimento

A metformina é um fármaco oral pertencente à classe das biguanidas, introduzido na prática clínica nos anos 50. Atualmente, é a primeira linha no tratamento da DM2, conforme recomendado pelas principais diretrizes internacionais. O seu uso consolidou-se devido à

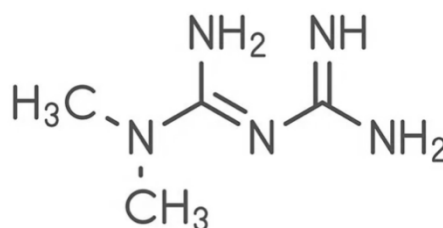


Figura 2-Estrutura química metformina [adaptado de ⁴⁷]

sua eficácia, segurança e acessibilidade económica, sendo atualmente um dos antidiabéticos orais mais antigos e mais prescritos a nível mundial.⁴⁵

Quimicamente, a metformina corresponde à 1,1-dimetilbiguanida (C₄H₁₁N₅), uma molécula hidrossolúvel e de baixa massa molar (129,16 g/mol), sem grupos aromáticos. Estas características favorecem a sua distribuição eficaz nos tecidos periféricos.⁴⁶ O interesse terapêutico pela metformina surgiu a partir do estudo da planta *Galega officinalis*, conhecida como lilás-francês e tradicionalmente usada na medicina popular europeia.⁴⁸ A metformina é um fármaco cuja absorção ocorre sobretudo no intestino delgado proximal e apresenta uma biodisponibilidade oral em torno de 50 a 60%. A metabolização hepática é mínima, sendo eliminada quase totalmente pelos rins na sua forma inalterada, o que exige um ajuste posológico em doentes com insuficiência renal. A

sua entrada na célula depende de transportadores de catiões orgânicos (OCTs), cuja atividade pode ser afetada por fármacos como os inibidores da bomba de prótons⁴⁹

3.1- Metformina e ação como antidiabético

Embora o mecanismo de ação da metformina ainda não esteja totalmente esclarecido, sabe-se que o seu principal efeito na redução da hiperglicemia, que sustenta a sua utilização como terapêutica de primeira linha na DM2, ocorre a nível hepático.^{50,51}

Após a entrada da molécula nos hepatócitos, mediada

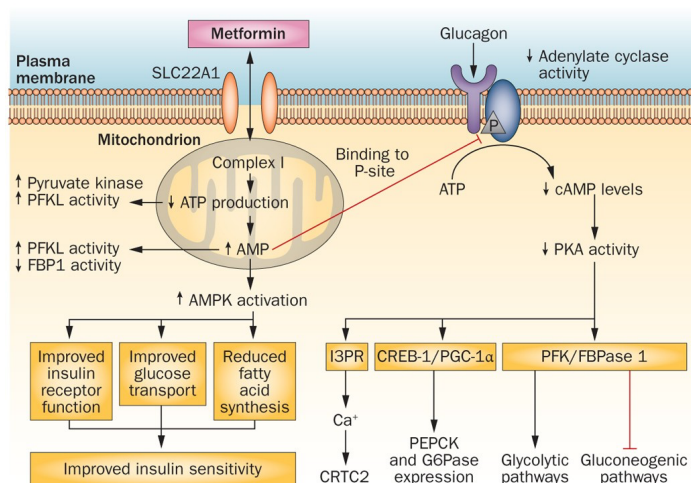


Figura 3-Esquema do mecanismo de ação da Metformina na DM2 [retirado de⁵²]

principalmente pelo OCT1, codificado pelo gene SLC22A1, a metformina inibe o complexo I da cadeia respiratória, conduzindo a uma redução da fosforilação oxidativa, diminuição da síntese de ATP e aumento da razão AMP/ATP. Este desequilíbrio energético desencadeia dois efeitos principais, por um lado, a ativação da proteína cinase dependente de AMP (AMPK), que regula processos como a diminuição da síntese lipídica, o aumento do *uptake* de glicose e a melhoria da eficiência do recetor de insulina, que em conjunto traduzem-se numa melhoria da sensibilidade à insulina. Por outro lado, o excesso de AMP atua como modulador negativo da via do glucagon, bloqueando a atividade da adenilato ciclase e diminuindo os níveis de AMPc e a atividade da proteína cinase A (PKA), resultando numa inibição da gluconeogénese hepática.^{50,51,52} Embora este seja o mecanismo clássico associado ao controlo glicémico, existem evidências recentes que mostram que a metformina apresenta uma diversidade de mecanismos que a tornam relevante não apenas na DM2, mas também no contexto preventivo do envelhecimento.²⁷

3.2- Mecanismos de ação da metformina relacionados com o anti-envelhecimento.

3.2.1- Modulação da função mitocondrial pela metformina

A metformina atua a nível mitocondrial através da inibição parcial do complexo I da cadeia respiratória, reduzindo a produção de ATP e aumentando a razão AMP/ATP. Esta alteração energética ativa a AMPK por fosforilação, desencadeando respostas adaptativas que visam restaurar a homeostase energética, estimular a biogénese mitocondrial e promover a mitofagia, um processo seletivo que remove mitocôndrias disfuncionais. Estes efeitos ocorrem, em grande parte, pela mediação do coativador transcricional PGC-1 α .^{27,53} Adicionalmente, a inibição parcial da cadeia respiratória pela metformina contribui para a redução da produção de ROS e limita a ativação de vias pró-inflamatórias.⁵⁰ Deste modo, os efeitos da metformina sobre a mitocôndria não se restringem ao metabolismo energético, mas abrangem também mecanismos de proteção contra alterações patológicas ligadas ao envelhecimento, como a inflamação crónica.²⁵

3.2.2- Metformina e a modulação da via IIS/mTOR, da sinalização de nutrientes à manutenção da homeostase celular.

A metformina tem sido intensivamente investigada pelo seu impacto nas vias de sensibilidade de nutrientes, em especial a via da insulina/IGF-1 (IIS) e a via do mTOR, ambas reconhecidas como determinantes do ritmo de envelhecimento em diferentes modelos biológicos. A IIS coordena o metabolismo energético e proteico, a proliferação celular e a sobrevivência celular, sendo que a sua atenuação em modelos animais associa-se a uma maior longevidade, enquanto que a sua hiperativação acelera fenótipos de envelhecimento.^{27,53,54} Como agente antidiabético, a metformina reduz os níveis circulantes de insulina e IGF-1, sobretudo pela melhoria da sensibilidade insulínica e por limitar a hiperestimulação desta via associada ao envelhecimento acelerado e ao risco de uma transformação maligna.⁵⁵ A cascata da IIS inicia-se com a ligação da insulina ou do IGF-1 aos respetivos recetores e posterior ativação do domínio tirosina-quinase, que fosforila as proteínas IRS. As proteínas IRS fosforiladas recrutam a PI3K, uma enzima lipídica que, ao ser ativada, converte o PIP₂ em PIP₃.⁵⁶ Esta modificação gera um ponto de sinalização na membrana que recruta e ativa a proteína quinase B (AKT), a qual estimula o mTORC1, um regulador chave da síntese proteica e do crescimento. Para além desta via independente de AMPK, a metformina também inibe mTORC1 de forma indireta via ativação da AMPK ,

contribuindo para corrigir a desregulação da sinalização de nutrientes.^{27,53,57} Esta inibição da mTORC1 pela metformina assume relevância no enquadramento dos seguintes marcadores, como a perda da proteostase e a macroautofagia desativada. A proteostase é mantida por uma rede coordenada de mecanismos que, durante o envelhecimento, fica comprometida.^{25,27,38} A hiperativação de mTORC1 contribui para este desequilíbrio da proteostase, dado que promove a síntese proteica de forma contínua e, em paralelo, suprime vias de degradação celular. Ao inibir a atividade de mTORC1, a metformina limita a tradução excessiva e atenua o acúmulo de proteínas anómalas, preservando assim a homeostase proteica.^{27,58}

3.2.3- Regulação epigenética e genómica pela metformina.

As alterações epigenéticas incluem modificações na metilação do DNA, nas histonas e na desregulação dos microRNAs. A metformina, como potencial agente anti-envelhecimento, atua na modulação destes mecanismos e contribui para a preservação da integridade epigenética. Entre os efeitos descritos destaca-se a estabilização da enzima TET2 (*Ten-Eleven Translocation 2*), responsável pela desmetilação localizada do DNA, o que previne padrões anómalos de metilação associados à instabilidade genómica e contribui para o equilíbrio funcional celular. Para além disso, a metformina é capaz de inibir a ação das HDACs, cuja desregulação promove compactação excessiva da cromatina e formação de heterocromatina que possui um impacto negativo na expressão génica. Ao atenuar a atividade das HDACs, a metformina reduz a acumulação de heterocromatina associada ao envelhecimento e à neurodegeneração. Por fim, atua na regulação dos microRNAs, uma vez que aumenta a expressão da enzima DICER1, responsável pelo processamento de pré-miRNAs em miRNAs maduros e funcionais, ajudando a restaurar a rede de regulação mediada por estas moléculas. Em conjunto, estes efeitos sustentam o papel da metformina como um modulador epigenético, capaz de atenuar os processos ligados ao envelhecimento.^{27,35,53}

No que respeita à estabilidade genómica, esta pode ser comprometida por danos permanentes na sequência ou estrutura do DNA, em contraste com as alterações epigenéticas, que são reversíveis. Para além do seu papel na regulação epigenética, a

metformina também exerce um efeito positivo na estabilidade genômica. Este efeito está, em parte, associado à sua capacidade de limitar a produção de ROS, reduzindo assim o stress oxidativo, um dos principais indutores de lesões no DNA.^{27,53} Adicionalmente, a metformina influencia a dinâmica dos marcadores de dano do DNA, em particular a γ H2AX. Este marcador resulta da fosforilação da histona H2AX no resíduo de serina 139, um evento precoce que ocorre em resposta às quebras da dupla cadeia do DNA, servindo como via de recrutamento de complexos de reparação.⁵⁹ A redução da ativação de γ H2AX observada em contextos de tratamento com metformina sugere que o fármaco contribui para minimizar o dano genômico e promover uma resposta de reparação mais eficiente, conservando assim a integridade do genoma.²⁷

3.2.4- Metformina na inflamação e senescência.

A inflamação crônica, amplificada pelo fenótipo secretor associado à senescência (SASP) das células senescentes, que estabelece um ciclo de *feedback* positivo entre alterações imunitárias e dano tecidual. A metformina intervém neste processo ao ativar a AMPK e inibir a via NF- κ B, reduzindo a atividade secretora das células senescentes. Para além disso, ao otimizar o metabolismo energético, limitar a produção de ROS e promover a autofagia, a metformina contribui para prevenir a entrada de novas células no estado senescente. Esta inflamação persistente é ainda caracterizada pela produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, em particular IL-6, TNF- α e IL-1 β , cuja secreção é diminuída pela metformina, desempenhando assim um papel relevante na atenuação da inflamação associada ao envelhecimento.^{27,53}

4- Evidências pré clínicas e clínicas

A investigação em torno da metformina no contexto do envelhecimento tem sido sustentada por um crescente conjunto de evidências, tanto em modelos pré-clínicos como em estudos clínicos. Em modelos pré-clínicos mais simples, como o nemátodo *C. elegans*, foi demonstrado que a administração de metformina prolongou a longevidade.⁶⁰ Avançando para modelos de maior complexidade, num estudo longitudinal de 40 meses com macacos *cynomolgus* de meia-idade e idosos, o tratamento com metformina

melhorou a função cognitiva, atenuou a atrofia cortical e retardou processos degenerativos em vários órgãos, com uma estimativa de rejuvenescimento biológico de aproximadamente seis anos, equivalente a cerca de dezoito anos em humanos.⁶¹ No âmbito clínico, uma evidência mais antiga provém do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), no qual a metformina demonstrou reduzir a mortalidade cardiovascular em doentes com DM2.⁶²

Com base nos resultados de vários estudos, foi proposto o ensaio clínico *Targeting Aging with Metformin* (TAME), aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2015. Este ensaio representa um passo importante, que procura avaliar diretamente a capacidade da metformina no atraso da progressão de múltiplas patologias relacionadas com a idade, em cerca de 3000 indivíduos com idades entre os 65 e os 79 anos. Embora a sua conceção metodológica e enquadramento regulamentar já estejam estabelecidos, o início da sua execução permanece dependente da angariação de um financiamento completo, um esforço atualmente liderado pela *American Federation for Aging Research* (AFAR).^{63,64}

5- Limitações da metformina.

Apesar do interesse crescente em torno da metformina como um potencial agente no antienvhecimento, a evidência disponível continua insuficiente para uma validação definitiva, uma vez que grande parte do conhecimento atual provém de estudos observacionais e dados pré-clínicos. Para além destas lacunas, importa considerar as limitações clínicas do fármaco. Embora seja um fármaco geralmente bem tolerado, encontram-se registados alguns efeitos adversos. Os distúrbios gastrointestinais afetam entre 20 a 30% dos doentes, sendo que em aproximadamente 5% dos casos a gravidade dos sintomas leva à suspensão do tratamento. Entre os sintomas mais frequentes encontram-se a diarreia, a distensão e dor abdominal e vômitos.⁶⁵ Para mitigar estes efeitos, estratégias como iniciar com doses mais baixas, a administração conjunta com alimentos e inclusive o recurso a formulações de libertação modificada podem melhorar a tolerância.^{49,66}

Outro efeito adverso associado ao uso crônico da metformina é a deficiência de vitamina B12, cujo risco aumenta com a duração da terapêutica, estimando-se um risco acrescido de 3% por cada ano de tratamento.^{49,53,67} Esta deficiência pode ter consequências clínicas significativas, desde manifestações hematológicas, como anemia megaloblástica acompanhada de fadiga e fraqueza, até alterações neurológicas. Entre estas últimas destacam-se neuropatias periféricas e autonómicas, défices cognitivos e maior incidência de sintomas depressivos, que em conjunto se associam a aumento do risco cardiovascular e da mortalidade. Por este motivo, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de vitamina B12 em doentes sob tratamento prolongado, de modo a prevenir complicações.^{68,69} Ainda assim, a maioria dos dados disponíveis referem-se a indivíduos com DM2, o que levanta incertezas relativamente ao impacto da metformina em pessoas saudáveis, nas quais o seu uso poderia ser considerado para fins preventivos. Tal representa uma limitação relevante, pois um risco considerado aceitável no tratamento de uma doença estabelecida pode não se justificar em indivíduos sem patologia, sendo por isso fundamentais os ensaios clínicos de larga escala, como o TAME, para esclarecer o verdadeiro perfil benefício-risco da metformina no contexto do envelhecimento.⁷⁰

6- Conclusão

A metformina destaca-se como um fármaco com elevado potencial no efeito modulador do envelhecimento, ao atuar em várias vias celulares e metabólicas associadas aos marcadores do envelhecimento. Apesar das evidências pré-clínicas e clínicas promissoras, os resultados disponíveis ainda são insuficientes para confirmar o seu uso em indivíduos sem diabetes. Assim, a metformina permanece um candidato relevante à terapêutica anti-envelhecimento, mas requer validação em ensaios clínicos mais robustos antes de ser integrada como intervenção preventiva.

Tema 2 -O bakuchiol como alternativa ao retinol, na dermocosmética

1-Introdução e contextualização

O setor da dermocosmética tem assinalado uma evolução consistente, acompanhada por uma maior consciencialização da relação entre a saúde cutânea e o bem-estar.^{71,72} Com o envelhecimento, a pele revela alterações características como o surgimento de rugas, mudanças na textura da pele e perda da elasticidade, o que tem motivado a procura de estratégias capazes de atenuar ou retardar estes sinais. Atualmente, o cuidado da pele é cada vez mais valorizado pelos consumidores, que reconhecem que uma pele saudável e bem cuidada influencia não só a percepção da estética, mas também a qualidade de vida e o equilíbrio em geral. Nos últimos anos, o retinol consolidou-se como uma referência nos tratamentos anti-idade, dentro da área da dermocosmética, graças à sua capacidade de promover a renovação celular, estimular a síntese de colagénio e pela simultânea redução da degradação da matriz extracelular através da inibição das metaloproteinases (MMPs). Além disso, o retinol exerce um efeito regulador sobre pigmentação cutânea e na modulação da expressão génica de mediadores relacionados com o envelhecimento, o que resulta numa melhoria da textura e da uniformidade da pele.^{73,74} Contudo, os efeitos secundários frequentemente associados ao seu uso, nomeadamente irritação, descamação e fotossensibilidade, acabam por limitar a sua utilização, especialmente em indivíduos com peles sensíveis e durante a gravidez.^{75,76,77}

Face a estas limitações, o bakuchiol, um composto de origem vegetal, tem emergido como uma alternativa promissora. O presente tema visa explorar essa possibilidade e perceber o futuro potencial deste composto na prática da dermocosmética.^{76,78}

2- A estrutura e função da pele

A pele constitui o maior órgão do corpo humano, a nível estrutural, é formada por três camadas principais, a epiderme, a derme e a hipoderme.^{73, 79, 80} A epiderme, camada mais superficial da pele, corresponde a um epitélio estratificado, organizado pelo estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo, dispostos do mais profundo ao mais superficial. Esta camada é constituída predominantemente por queratinócitos em

constante renovação, que migram continuamente da camada basal até ao estrato córneo. Os queratinócitos desempenham funções essenciais na formação da barreira hídrica, através da produção de queratina e lípidos, e participam ainda na síntese de vitamina D. Para além dos queratinócitos, a epiderme integra melanócitos, células de *Langerhans* e células de *Merkel*, responsáveis, respetivamente, pela pigmentação, funções imunitárias e perceção sensorial. Imediatamente abaixo da epiderme encontra-se a derme, que corresponde à camada intermédia da pele, composta por tecido conjuntivo rico em fibras de elastina e colagénio. Esta camada é responsável pela elasticidade da pele, por garantir suporte e resistência. Finalmente, a hipoderme, camada profunda da pele, formada sobretudo por tecido adiposo que atua como uma reserva energética, um isolante térmico e confere proteção contra impactos mecânicos. De forma global, a pele, para além da sua função como barreira física e imunológica, também contribui para a homeostasia do organismo, intervindo na regulação da temperatura e prevenindo a perda de água.^{79,80}

3- Retinoides

3.1- Definição e classificação dos retinoides.

Os retinoides constituem uma vasta família de compostos de origem natural ou sintética, estruturalmente ou funcionalmente relacionados com a vitamina A. Englobam formas naturais como, o retinol, retinaldeído, tretinoína, isotretinoína e vários ésteres de retinilo, todos diretamente relacionados com a vitamina A. Por outro lado, os retinoides sintéticos são agrupados em três gerações, de acordo com a estrutura e seletividade para com os recetores, na segunda geração incluem-se o etretinato e a acitretina; na terceira, compostos como o adapaleno, tazaroteno e bexaroteno; e, mais recentemente, na quarta geração, o trifaroteno, seletivo para os recetores RAR- γ . Do ponto de vista farmacológico, a atividade dos retinoides aumenta progressivamente ao longo da sua conversão, sendo esta máxima no ácido retinóico, ao contrário da tolerabilidade que segue a direção oposta, sendo esta maior nas formas menos ativas, mas mais estáveis, como representa a imagem 4. Este equilíbrio entre a eficácia e a tolerância é um ponto central na seleção dos retinoides para as diferentes formulações. Entre estas formas, o retinol destaca-se como o mais amplamente utilizado.^{77,81,82}

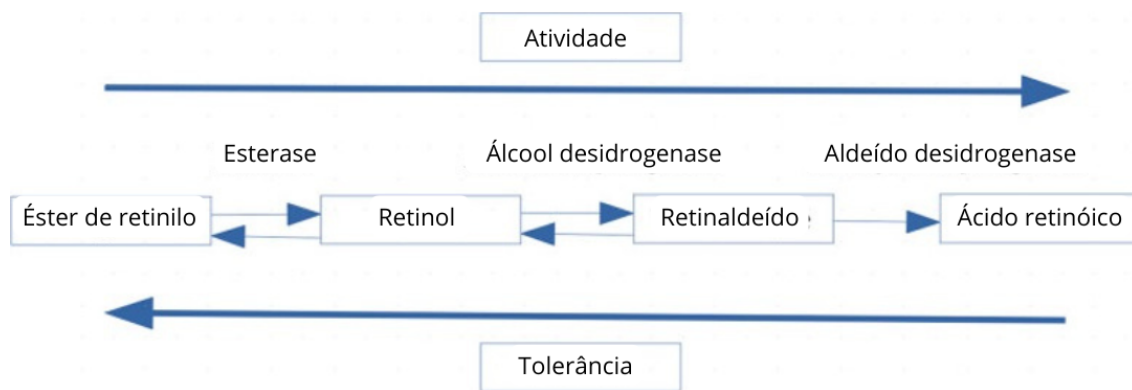


Figura 4- Atividade retinoide e tolerância [adaptado de ⁷⁷]

3.2- Mecanismo de ação do retinol

O retinol atua como um precursor metabólico do ácido retinóico, a forma biologicamente mais ativa dos retinoides. Após aplicação tópica, sofre um processo de oxidação em duas fases, primeiramente converte-se em retinaldeído e, posteriormente, em ácido retinóico, como mostra a imagem 4. O ácido retinóico, forma ativa, interage com os recetores nucleares específicos, designadamente, os recetores X de retinoides (RXR- α , β , γ) e os recetores do ácido retinóico (RAR- α , β , γ). Estes recetores associam-se e formam heterodímeros RAR/RXR, que se ligam a sequências específicas no DNA conhecidas como RARE (*Retinoic Acid Response Elements*). Esta interação desencadeia processos essenciais na pele, incluindo a proliferação e diferenciação celular, mecanismos de apoptose e síntese de componentes matriz extracelular. ^{73,82,83}

3.3- Limitações

Os mecanismos previamente descritos justificam a ampla utilização do retinol em tratamentos dermatológicos e cosméticos com finalidade anti-idade. Contudo, apesar da sua eficácia, o uso de retinol é frequentemente limitado por efeitos adversos locais, que surgem de forma dependente da dose e habitualmente designados por “dermatite induzida por retinoides”, caracterizada por irritação cutânea no local de aplicação, incluindo eritema, descamação, prurido e sensação de ardor. Reconhece-se ainda a instabilidade do retinol associada a uma degradação rápida pela ação da luz, pelo que a sua utilização exige uma fotoproteção rigorosa. Além disso, o retinol encontra-

se contraindicado durante a gravidez, devido ao potencial risco de efeitos teratogénicos.^{77,82}

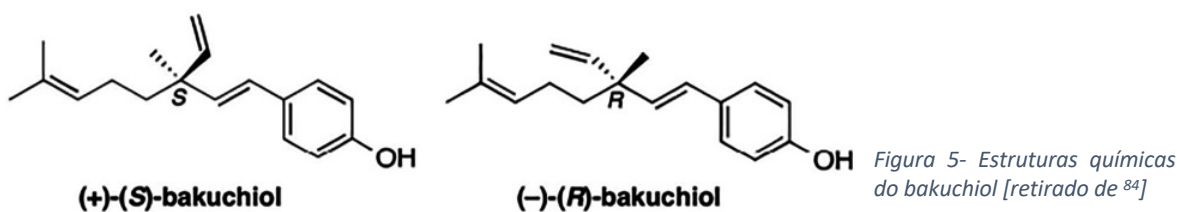
4- Bakuchiol

4.1- Definição e Origem

O bakuchiol é um composto natural extraído sobretudo das sementes e folhas de *Psoralea corylifolia*, uma planta medicinal tradicionalmente usada na medicina indiana e oriental.⁸⁴ Estudos recentes mostram que, apesar de não ser estruturalmente semelhante ao retinol, o bakuchiol comporta-se como um análogo funcional do mesmo, exercendo efeitos semelhantes ao nível da pele.^{76,85}

4.2- Estrutura química do bakuchiol.

O bakuchiol é classificado como um meroterpeno fenólico, cuja fórmula molecular é $C_{18}H_{24}O$ e a massa molar é 256,4 g/mol. Em relação ao nome *IUPAC* é 4-[(1E,3S)-3-etenil-3,7-dimetilocta-1,6-dienil]fenol.^{86,87}



O composto apresenta um centro quiral, aparecendo naturalmente como (+) (S) bakuchiol, embora também seja possível a forma enantiomérica (-) (R).⁸⁶ O bakuchiol é uma molécula altamente lipofílica, o que favorece a sua penetração cutânea, embora a sua biodisponibilidade dérmica possa ser potenciada por sistemas de entrega específicos. Ao contrário do retinol, apresenta elevada estabilidade perante a luz e o calor, característica que reforça a sua aplicação em formulações cosméticas modernas.^{85,86,87,88}

2.3- Isolamento e extração

O bakuchiol encontra-se sobretudo nas sementes de *Psoralea corylifolia*. Inicialmente, o seu isolamento era realizado por meio de um procedimento simples, que

consiste na extração com solventes orgânicos seguida de uma purificação por cromatografia em coluna. Apesar de funcionar, este método apresenta limitações significativas, sobretudo pela presença de furanocumarinas, como o isopsoraleno e o psoraleno, compostos com potencial fototóxico. Com o propósito de superar estas limitações, os métodos foram aprimorados e, como resultado, foi integrada uma etapa de hidrólise básica capaz de promover a abertura da lactona nos compostos fototóxicos, as furanocumarinas. Esta alteração conduz à formação de sais carboxilatos hidrossolúveis a partir das furanocumarinas, os quais migram para a fase aquosa, deixando o bakuchiol na fase orgânica. Deste modo, o extrato obtido apresenta-se mais puro, o que se traduz num aumento da pureza e do rendimento final.⁸⁶

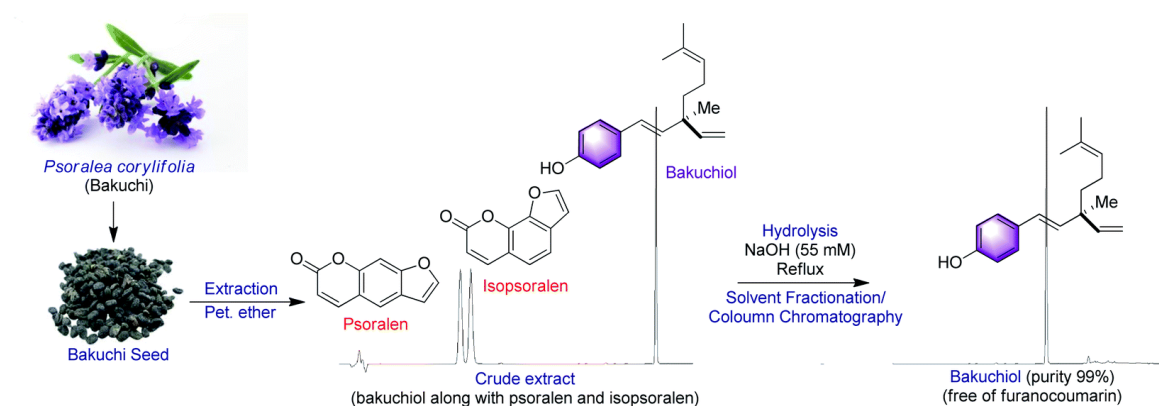


Figura 6 Representação esquemática extração bakuchiol [retirado de ⁸⁶]

2.4-Síntese química

Em relação à síntese química do bakuchiol, esta tem sido objeto de vários estudos devido à complexidade da sua estrutura, ainda que, na prática, a única fonte capaz de fornecer o composto em larga escala continue a ser a planta *Psoralea corylifolia*. Os primeiros métodos, desenvolvidos na década de 1960, permitiram a obtenção do bakuchiol em mistura racémica, recorrendo a estratégias como o rearranjo de Claisen e reações de Grignard, embora com rendimentos globais relativamente baixos. Somente mais tarde é que surgiram abordagens capazes de produzir a molécula de forma estereoespecífica, embora através de processos extensos e pouco práticos. Em avanços mais recentes a catálise enantiosseletiva permitiu simplificar as etapas de síntese, aumentar a seletividade e melhorar o rendimento, demonstrando que, apesar da sua complexidade, o bakuchiol pode ser obtido por via sintética e com boas percentagens de pureza e rendimento.⁸⁶

5-Mecanismos de ação

5.1- Efeito antioxidante

O bakuchiol destaca-se pelo seu poder altamente antioxidante, atuando como um antioxidante de rutura na pele. O seu grupo fenólico doa um átomo de hidrogénio às ROS, interrompendo reações em cadeia de peroxidação lipídica.⁸⁶ Em modelos celulares e químicos, demonstrou uma atividade antioxidante superior à do retinol, como ilustrado na figura 7. O stress oxidativo é um dos principais motores do envelhecimento cutâneo, uma vez que promove a redução de prostaglandina E2 (PGE2) e do fator inibidor da migração de macrófagos (MIF), o que leva à diminuição da síntese de colagénio e a uma estimulação da expressão da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), sobretudo após exposição à radiação UVA. Ao neutralizar as ROS, o bakuchiol ajuda a preservar colagénio e a atenuar as vias pró-envelhecimento, traduzindo-se assim em efeitos anti-idade clinicamente relevantes.^{76,89}

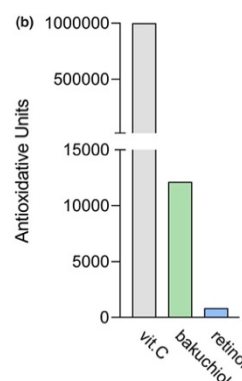


Figura 7- Comparação entre bakuchiol e retinol em parâmetros antioxidantes [adaptado de 76] (b) Capacidade antioxidante expressa em Unidades Antioxidantes, com o bakuchiol apresentando valor substancialmente superior ao retinol

Para além disso, a sua atividade antioxidante também apresenta benefícios no contexto da acne, dado que a oxidação do esqualeno sebáceo desempenha um papel central na patogénese da doença. Neste sentido, formulações com bakuchiol previnem a oxidação do esqualeno e exercem um papel adjuvante na redução da inflamação e na melhoria clínica, aspetos que serão explorados de seguida.^{76,85,88}

5.2- Efeito anti-inflamatório

O bakuchiol é amplamente descrito como um composto com atividade anti-inflamatória relevante, atuando em diferentes vias moleculares associadas à inflamação cutânea. A inflamação corresponde a uma resposta biológica caracterizada pela libertação de mediadores pró-inflamatórios, como o óxido nítrico (NO), a PGE₂, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), que embora sejam fundamentais nos

mecanismos de defesa do organismo, a produção excessiva destes mediadores contribui para a degradação da matriz extracelular, aumento da atividade de metaloproteinases (MMPs) e aceleração do envelhecimento cutâneo. Em condições inflamatórias, citocinas como interferon gama (IFN- γ) e o lipopolissacarídeo (LPS) induzem a expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) por meio da ativação do fator de transcrição NF- κ B, originando uma produção sustentada de NO associada à lesão tecidual. O bakuchiol demonstrou conseguir inibir a ativação de NF- κ B, diminuindo a expressão de iNOS e, conseqüentemente, atenuando a produção de NO em macrófagos estimulados.^{84,85,89} Outro eixo relevante envolve a regulação da PGE2, sintetizada pela ciclooxigenase-2 (COX-2) e responsável por diminuir a síntese de colagénio e aumentar a expressão de MMPs, e do MIF, produzido por fibroblastos e queratinócitos e indutor de MMP-1 após exposição à radiação UVA.^{85,90} Em modelos celulares, o bakuchiol demonstrou reduzir os níveis de PGE2 e MIF, conforme ilustrado na figura 8, efeito também observado

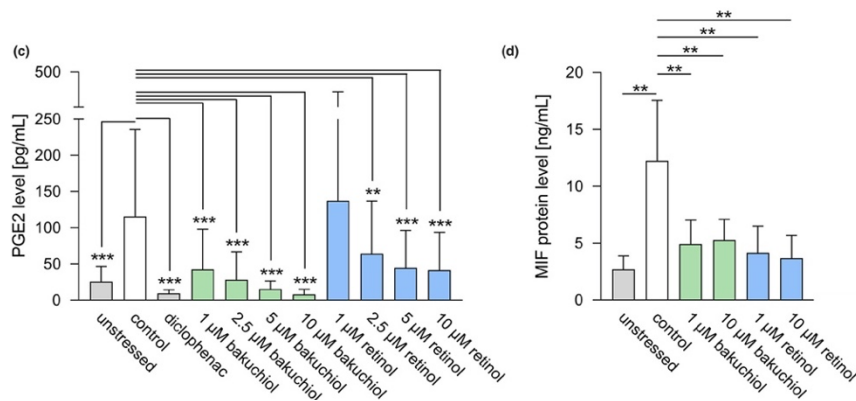


Figura 8 Comparação entre bakuchiol e retinol em parâmetros anti-inflamatórios. [adaptado de 76] (c) Efeito do bakuchiol e retinol sobre os níveis de PGE2. (d) Efeito do bakuchiol e retinol sobre os níveis de MIF.

com o retinol em fibroblastos dérmicos humanos, o que evidencia uma ação comum como agentes anti-inflamatórios e protetores da matriz dérmica.^{76,85}

5.3-Papel na firmeza e elasticidade cutânea

O bakuchiol tem demonstrado capacidade de estimular a síntese de componentes da matriz extracelular (ECM), expondo o seu papel na manutenção da firmeza e elasticidade cutânea. Estudos evidenciam que o composto promove a expressão de colagénio tipo I, colagénio tipo VII, bem como de fibronectina. Enquanto proteína estrutural mais abundante na pele, o colagénio desempenha um papel fundamental na manutenção da resistência, firmeza e sustentação cutânea. As suas diferentes isoformas encontram-se distribuídas de forma específica pelas camadas cutâneas e desempenham

papéis distintos nas mesmas. O colagénio tipo I é o mais abundante na derme, representando cerca de 80 a 85% da ECM, sendo este importante na garantia da resistência mecânica e firmeza da pele, já o colagénio tipo VII é essencial para a coesão entre epiderme e derme e localiza-se sobretudo na junção dermoepidérmica.^{91,92} De forma consistente, evidências *ex vivo* confirmaram o aumento de fibronectina após aplicação tópica de bakuchiol, enquanto ensaios *in vitro* demonstraram uma aceleração significativa do processo de cicatrização, com efeitos comparáveis aos obtidos com o retinol.⁷⁶

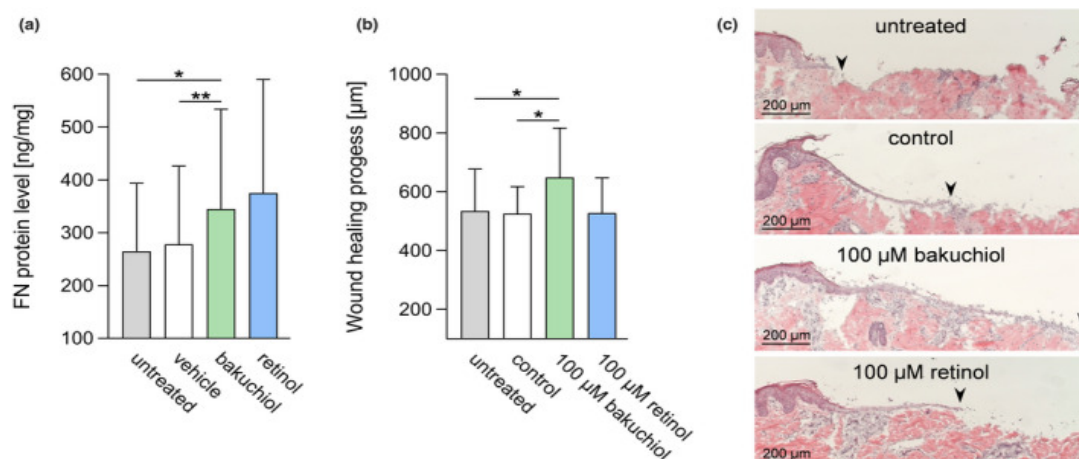
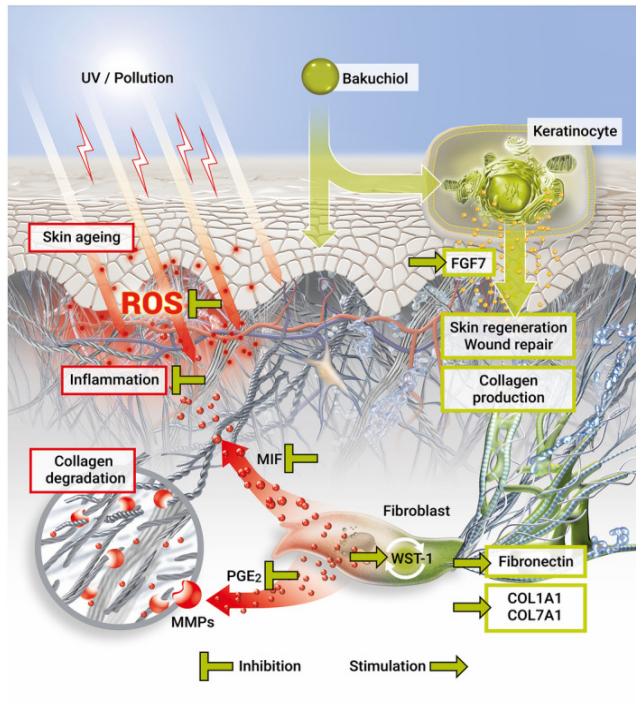


Figura 9 Efeitos do bakuchiol e do retinol na síntese de fibronectina e no processo de cicatrização [adaptado de 76] (a) Níveis de proteína fibronectina (FN) em diferentes condições experimentais (b) Progresso da cicatrização, com bakuchiol e retinol. (c) Imagens histológicas representativas de tecido cutâneo não tratado, controlo, tratado com bakuchiol (100 μM) ou retinol (100 μM).

5.4- Efeito antibacteriano

O bakuchiol apresenta atividade antibacteriana de amplo espectro, com especial eficácia frente ao *Cutibacterium acnes*, microrganismo central na fisiopatologia da acne. Ensaio *in vitro* demonstraram valores de concentração mínima inibitória (MIC) de cerca de 0,6 μg/mL para o bakuchiol, significativamente inferiores aos observados para o ácido salicílico, o que confirma a sua maior potência antimicrobiana. Além disso, existe efeito sinérgico quando ambos são utilizados em combinação. Esta propriedade distingue o bakuchiol da maioria dos retinoides, os quais não apresentam atividade antibacteriana significativa, com exceção do retinaldeído. Além da atividade antibacteriana, o bakuchiol contribui para o controlo global da acne por mecanismos complementares, incluindo a normalização da queratinização folicular, regulação da secreção sebácea através da inibição da 5α-redutase e consequente redução da formação de di-hidrotestosterona

(DHT), principal estimulador das glândulas sebáceas, e pelo efeito anti-inflamatório e ação antioxidante designadamente sobre o esqualeno sebáceo.^{85,88} Do ponto de vista clínico, estudos com formulações tópicas de 1% de bakuchiol reportaram a redução de cerca de 57% das lesões acneicas após seis semanas de utilização. Quando combinado com 2% de ácido salicílico, o efeito foi mais pronunciado com reduções próximas de 70%, confirmando a sua eficácia e boa tolerabilidade do bakuchiol, como também o efeito sinérgico de ambos.⁸⁸



Em suma, o bakuchiol contribui para travar processos de envelhecimento cutâneo ao inibir a inflamação e a perda de colagénio, enquanto favorece a cicatrização, a renovação celular e também estimula a produção de novos componentes da matriz.⁷⁶

Figura 10- Esquema síntese dos efeitos do bakuchiol na pele [retirado de 76]

6. Segurança do bakuchiol

Uma das principais vantagens do bakuchiol em comparação com os retinoides clássicos é o seu perfil de segurança. Enquanto o retinol e o ácido retinóico estão frequentemente associados a efeitos adversos locais, como eritema, prurido, descamação e aumento da sensibilidade à radiação UV, o bakuchiol tem demonstrado ser melhor aceite, inclusive em indivíduos que apresentam pele sensível.⁸⁸ O bakuchiol é considerado seguro para uso tópico nas doses cosméticas habituais, havendo apenas alguns casos isolados de reações alérgicas, descritas com pouca frequência e excepcionais.⁸⁵

7. Conclusão

O bakuchiol afirma-se como um ingrediente dermocosmético de elevado interesse, não apenas pela sua ação semelhante à do retinol, mas também pelo conjunto de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibacterianas que lhe conferem versatilidade clínica. A sua maior estabilidade química e melhor tolerância cutânea tornam o bakuchiol numa alternativa mais segura, com maior relevância em consumidores com características mais sensíveis. Contudo, a incorporação em formulações eficazes continua a representar um desafio, dadas as limitações na solubilidade, sendo os nanosistemas uma via promissora para potenciar a sua biodisponibilidade.⁸⁵ A nível comercial, o bakuchiol já se encontra presente em várias linhas da dermocosmética, o que confirma o interesse da indústria cosmética no bakuchiol, especialmente no seu potencial anti-envelhecimento.

Conclusão global

O meu estágio na farmácia comunitária representou uma experiência determinante na minha formação, sobretudo pelo contacto contínuo e direto com o utente, que permitiu que eu compreendesse melhor quais as suas necessidades. As atividades que foram realizadas na farmácia direcionadas à promoção da educação para a saúde, desde a fotoproteção até às questões ligadas à saúde feminina, mostraram-se todas relevantes, uma vez que cada uma exigiu a minha adaptação ao público-alvo e contribuiu para o aprofundamento dos meus conhecimentos teóricos já previamente adquiridos, proporcionando a evolução das minhas competências técnicas, científicas e também pessoais.

Ao longo deste percurso, desenvolvi de forma significativa as minhas competências na comunicação, aprendi a ser autónoma e, simultaneamente, a valorizar o trabalho em equipa, reconhecendo que só através deste é que se garante o bom funcionamento da farmácia. Ganhei maior sentido de responsabilidade e uma maior capacidade crítica, essencial no aconselhamento farmacêutico e na resposta a diferentes desafios práticos que me foram propostos durante o estágio. Este estágio constituiu uma base sólida para o meu crescimento futuro, ao fornecer-me ferramentas essenciais para a minha evolução enquanto profissional de saúde e ao reforçar o meu compromisso com a prática farmacêutica centrada no utente e na comunidade em geral.

Bibliografia

- 1 Câmara Municipal da Trofa. Feira da Saúde Trofa 2025. Ação Social; s.d. [Online] Available from: <https://mun-trofa.pt/25010/feira-da-saude-trofa-2025> [Accessed 1 May 2025].
- 2 Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde: Revisão e Extensão a 2030. Lisboa: DGS; 2020.
- 3 Camarneiro APF. Therapeutic adherence: contributions to understanding and intervention. *Rev Enferm Referência*. 2021;5(7):e20145. doi:10.12707/RV20145
- 4 Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2009. [Online] Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf [Accessed 1 May 2025].
- 5 Szypenbejl J, Hoffmann M, Chwojnicky K, Czyż-Szypenbejl K, Kowalke A, Węglowska Z, Siemiński M. The importance of blood pressure measurements at the emergency department in detection of arterial hypertension. *Cardiol J*. 2024;31(4):596-602. [Online] Available from: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0026>
- 6 World Health Organization. Hypertension. Fact sheets. 2025. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [Accessed 1 May 2025].
- 7 Marques DS, Veras RO, Faturi CLN, Costa FH da S, Diniz AN, Mouzinho LSN, de Lacerda AM, de Sousa JO, de Lima GC, Barbosa MKF, Resende VS, Segatto RS. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis associados ao desenvolvimento de acidente vascular cerebral. *Contrib Cienc Soc*. 2023;16(10):19411-25.
- 8 Jia D, Tian Z, Wang R. Exercise mitigates age-related metabolic diseases by improving mitochondrial dysfunction. *Ageing Res Rev*. 2023;91:102087. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102087>

- 9 Zhou C, Zhuang Y, Chen J, Song H, Huang X, He Y. Association between dietary diversity and healthy aging: a systematic review. *BMC Nutr.* 2025;11(1):16
- 10 Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):978-86.
- 11 Burns EM, Elmetts CA, Yusuf N. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015;91(1):3-14.
- 12 World Health Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. Geneva: WHO; 2023.
- 13 World Health Organization. Ultraviolet radiation. 2025. [Online] Available from: https://www.who.int/health-topics/ultraviolet-radiation#tab=tab_1 [Accessed 20 Jun 2025].
- 14 Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol.* 2010;49(9): 978–86. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x>
- 15 Liu Y, Zhang H, Chen Q, Li Y, Wang Y. Impact of vitamin D on ultraviolet-induced photoaging and skin diseases. *Explor Med.* 2023;4:1001225. Available from: <https://www.explorationpub.com/Journals/em/Article/1001225> [Accessed 9 Aug 2025].
- 16 Bernerd F, Passeron T, Castiel I, Marionnet C. The damaging effects of long UVA (UVA1) rays: a major challenge to preserve skin health and integrity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8243. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23158243>
- 17 Infarmed. Análise laboratorial de protetores solares 2018. Lisboa: INFARMED; 2018. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2215138/An%C3%A1lise+Laboratorial+de+Protetores+Solares+2018/3cf5042e-b3e8-4ac5-ae25-9d6cb8d8a9af?version=1.0> [Accessed 2 Aug 2025].

18 World Health Organization. Radiation: protecting against skin cancer. Geneva: WHO; 2023. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-protecting-against-skin-cancer> [Accessed 5 Aug 2025].

19 Comissão para a Cidadania e a Igualdade de Género (CIG). Dia Internacional pela Saúde da Mulher – 28 de maio. Lisboa: CIG; 2025. [Online] Available from: <https://www.cig.gov.pt/2025/05/28-de-maio-dia-internacional-da-saude-da-mulher/> [Accessed 10 Aug 2025].

20 Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional Menopausa 2021. Lisboa: SPG; 2021.

21 National Institute on Aging. What is menopause? Bethesda (MD): NIH; 2024. [Online] Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/menopause/what-menopause> [Accessed 10 Aug 2025].

22 Endocrine Society. Menopause and bone loss. Washington (DC): Endocrine Society; 2024. [Online] Available from: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/menopause-and-bone-loss> [Accessed 10 Aug 2025].

23 Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Revisão dos consensos em infeções vulvovaginais. Lisboa: SPG; 2012. [Online] Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-revisao-dos-consensos-em-infeccoes-vulvovaginais-2012.pdf> [Accessed 21 Aug 2025].

24 Li Y, Tian X, Luo J, Bao T, Wang S, Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal*. 2024;22:285.

25 López-Otín C, Kroemer G, Partridge L, Serrano M, Zou Y. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278.

26 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.

27 Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. *Cell Metab.* 2020;32(1):15-30. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.009.

28 Kallai A, Ungvari Z, Fekete M, Csipo T, Tarantini S, Yabluchanska V, et al. Genomic instability and genetic heterogeneity in aging: insights from clonal hematopoiesis (CHIP), monoclonal gammopathy (MGUS), and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *GeroScience.* 2025;47:703-720. doi:10.1007/s11357-024-01374-y.

29 Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(5):235-63. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474181/>

30 Diman A, Boros J, Poulain F, Rodriguez J, Purnelle M, Episkopou H, Bertrand L, Francaux M, Deldicque L, Decottignies A. Nuclear respiratory factor 1 and endurance exercise promote human telomere transcription. *Sci Adv.* 2016;2(7):e1600031. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600031>

31 National Human Genome Research Institute (NHGRI). Telomere. Genetics Glossary. Updated 3 Sep 2025. [Online] Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Telomere> [Accessed 4 Sep 2025].

32 Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nat Rev Genet.* 2019;20(5):299-309. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>

33 Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell.* 2016;166(4):822-839.

34 Michalak EM, Burr ML, Bannister AJ, Dawson MA. The roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(10):573–89. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0143-1>

35 ScienceDirect. Histone acetyltransferase. In: *Topics in Biochemistry, Genetics, and Molecular Biology.* [Online] Available
37

from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/histone-acetyltransferase> [Accessed 29 Aug 2025].

36 Elysium Health. What are sirtuins? A guide to sirtuins and their role in human health. Aging 101 blog. [Online] Available from: <https://www.elysiumhealth.com/blogs/aging101/what-are-sirtuins> [Accessed 29 Aug 2025]

37 Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):679–90.

38 Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(7):421–35.

39 Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Mol Cell.* 2016;61(5):654–66.

40 Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1047–78. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2018>

41 Goodell MA, Rando TA. Stem cells and healthy aging. *Science.* 2015;350(6265):1199–1204. doi:10.1126/science.aab3388.

42 World Health Organization. WHO: number of people over 60 years set to double by 2050; major societal changes required. News release. Geneva: WHO; 30 Sep 2015. [Online] Available from: <https://www.who.int/news/item/30-09-2015-who-number-of-people-over-60-years-set-to-double-by-2050-major-societal-changes-required> [Accessed 29 Aug 2025].

43 World Health Organization. *World Report on Ageing and Health.* Geneva: WHO; 2015. ISBN: 9789241565042. [Online] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042> [Accessed 29 Aug 2025].

- 44 Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug repurposing: an effective tool in modern drug discovery. *Russ J Bioorg Chem*. 2023;49(2):157–66. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1134/S1068162023020139>
- 45 Quianzon CC, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012;2(3):19081.
- 46 National Center for Biotechnology Information. Metformin (PubChem Compound CID: 4091). PubChem; updated 29 Mar 2025. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin> [Accessed 29 Aug 2025].
- 47 Meštrović T. Metformin chemistry. News-Medical; 2023 Feb 25. [Online] Available from: <https://www.news-medical.net/health/Metformin-Chemistry.aspx> [Accessed 10 Sep 2025]
- 48 Kumari R, Singh Y, Prajapati B, Ahmad S, Srivastava DSP. METFORMIN: A Review on it's Biological Activities and functioning. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 2025 Jan;30(1):21-28.
- 49 Chen S, Gan D, Lin S, Zhong Y, Chen M, Zou X, Shao Z, Xiao G. Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*. 2022;12(6):2722-40.
- 50 Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- 51 LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77-96.
- 52 Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):143–56. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.256>

- 53 Zhang T, Zhou L, Makarczyk MJ, Feng P, Zhang J. The anti-aging mechanism of metformin: from molecular insights to clinical applications. *Molecules*. 2025;30(4):816.
- 54 Lee H, Lee SV. Recent progress in regulation of aging by insulin/IGF-1 signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cells*. 2022;45(11):763-70.
- 55 Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: impact on the aging process and age-related diseases. *Inflamm Res*. 2021;70(10):1043-61.
- 56 Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405.
- 57 Sirtori CR, Castiglione S, Pavanello C. Metformin: from diabetes to cancer to prolongation of life. *Pharmacol Res*. 2024;208:107367.
- 58 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132–41.
- 59 Huang X, Darzynkiewicz Z. Cytometric assessment of histone H2AX phosphorylation: a reporter of DNA damage. *Methods Mol Biol*. 2006;314:73-80. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1385/1-59259-973-7:073>
- 60 Chen J, Ou Y, Li Y, Hu S, Shao LW, Liu Y. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *Elife*. 2017;6:e31268.
- 61 Yang Y, Lu X, Liu N, Ma S, Zhang H, Zhang Z, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell*. 2024;187(22):6358-78.e29.
- 62 Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of an intensive glucose control randomized controlled trial in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024;404(10448):145-155.

63 Kritchevsky SB, Espeland MA. Trials of geroscience-based therapeutics – the targeting aging with metformin (TAME) example. *Innov Aging*. 2018;2(Suppl 1):823

64 American Federation for Aging Research (AFAR). TAME: Targeting Aging with Metformin. New York: AFAR; 2015. [Online] Available from: <https://www.afar.org/tame-trial> [Accessed 20 Aug 2025]

65 Nabrdalik K, Skonieczna-Żydecka K, Irlík K, Hendel M, Kwiendacz H, Łoniewski I, Januszkiewicz K, Gumprecht J, Lip GYH. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:975912.

66 Mohamed S. Metformin: diverse molecular mechanisms, gastrointestinal effects and overcoming intolerance in type 2 diabetes mellitus: a review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(43):e40221.

67 Sepassi A, Wang J, Yankowski S, Enkoji A, Okenwa M, Morello CM, Hurley-Kim K. Associations between long-term metformin use, the risk of vitamin B12 deficiency, and neuropathy: an All of Us Research Program study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;228:112424.

68 Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(5):585-593.

69 Chappell L, Brown SA, Wensel TM. Evaluation of vitamin B12 monitoring in patients on concomitant metformin and proton pump inhibitors. *Innov Pharm*. 2020;11(4):3355.

70 Shmerling RH. Is metformin a wonder drug? Harvard Health Publishing; updated Apr 8, 2024 [Online] Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/is-metformin-a-wonder-drug-202404083023> [Accessed 21 Aug 2025]

71 Fortune Business Insights. Dermocosmetics Market Size, Share & Growth Report, 2025. Fortune Business Insights; updated 2025. [Online] Available
41

from: <https://www.fortunebusinessinsights.com/dermocosmetics-market-108947> [Accessed 3 Sep 2025].

72 Emergen Research. Dermocosmetics Market. Emergen Research; updated Jul 2025. [Online] Available from: <https://www.emergenresearch.com/industry-report/dermocosmetics-market> [Accessed 3 Sep 2025].

73 Quan T. Human skin aging and the anti-aging properties of retinol. *Biomolecules*. 2023;13(11):1614.

74 Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-48.

75 DeHaven C, Hansen I. A review of retinoids and retinols in topical skin care. *MedEsthetics*. 2021 Jan-Feb;(Special Edition).

76 Bluemke A, Ring AP, Immeyer J, Hoff A, Eisenberg T, Gerwat W, et al. Multidirectional activity of bakuchiol against cellular mechanisms of facial ageing – experimental evidence for a holistic treatment approach. *Int J Cosmet Sci*. 2022;44(3):377-93.

77 Milosheska D, Roškar R. Use of retinoids in topical antiaging treatments: a focused review of clinical evidence for conventional and nanoformulations. *Adv Ther*. 2022;39(12):5351-75.

78 Health.com. The skincare benefits of bakuchiol. Health. 2024 Apr 15. [Online] Available from: <https://www.health.com/bakuchiol-8621355> [Accessed 5 Sep 2025].

79 Yousef H, Alhajj M, Fakoya AO, Sharma S. Anatomy, skin (integument), epidermis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. [Updated 8 Jun 2024]. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>

80 McGrath JA, Uitto J. Structure and function of the skin. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. Wiley; 2024. p. 1–50.

- 81 Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-48.
- 82 Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(4):392-97.
- 83 McGrath JA, Uitto J. Structure and function of the skin. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2024. p. 1-50.
- 84 Nizam NN, Mahmud S, Ark SMA, Kamruzzaman M, Hasan MK. Bakuchiol, a natural constituent and its pharmacological benefits. *F1000Research*. 2023;12:29.
- 85 Mascarenhas-Melo F, Ribeiro MM, Kahkesh KH, Parida S, Pawar KD, Velsankar K, et al. Comprehensive review of the skin use of bakuchiol: physicochemical properties, sources, bioactivities, nanotechnology delivery systems, regulatory and toxicological concerns. *Phytochem Rev*. 2024;23(5)
- 86 Krishna TPA, Edachery B, Athalathil S. Bakuchiol – a natural meroterpenoid: structure, isolation, synthesis and functionalization approaches. *RSC Adv*. 2022;12(14):8815–32.
- 87 PubChem. Bakuchiol (PubChem Compound CID: 637098). PubChem; updated Sep 4 2025. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bakuchiol> [Accessed 4 Sep 2025].
- 88 Chaudhuri RK, Marchio F. Bakuchiol in the management of acne-affected skin. *Cosmet Toilet*. 2011;126(7):502-10.
- 89 He X, Wan F, Su W, Xie W. Research progress on skin aging and active ingredients. *Molecules*. 2023 Jul 20;28(14):5556.
- 90 Fuller B. Role of PGE-2 and Other Inflammatory Mediators in Skin Aging and Their Inhibition by Topical Natural Anti-Inflammatories. *Cosmetics*. 2019;6(1):6.

91 PotekaeV NN, Borzykh OB, Medvedev GV, Petrova MM, GavriIyuk OA, Karpova EI, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Skin Collagen Fiber Turnover and Functioning. *Cosmetics*. 2021;8(4):92. doi:10.3390/cosmetics8040092.

92 Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, Wee MFMR, Motta A, Fauzi MB. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Biomedicines*. 2022 Sep 16;10(9):2307.

Anexos

Anexo 1. Campanha de sensibilização dia internacional da saúde feminina.



Anexo 2. Tabela comparativa das principais infecções vulvovaginais

Quadro comparativo das principais infecções vulvovaginais

CONDIÇÃO	AGENTE ETIOLÓGICO	CORRIMENTO E ODOR	SINAIS	ACONSELHAMENTO
VAGINOSE BACTERIANA	Desequilíbrio da flora vaginal (ex.: <i>Gardnerella vaginalis</i> e anaeróbios)	Corrimento fino, branco/acinzentado, odor fétido.	Geralmente sem sinais inflamatórios evidentes	Evitar duches vaginais e produtos perfumados; manter higiene adequada; evitar relações sexuais desprotegidas; durante a menstruação trocar lençóis ou tampões com frequência
TRICOMONÍASE	Protozoário <i>Trichomonas vaginalis</i>	Corrimento amarelado-esverdeado bastante espumoso e arejado, comum odor fétido	Inflamação vaginal e cervical, irritação e prurido vulvar, raramente desconforto abdominal	Uso de preservativo nas relações sexuais e higiene íntima básica
CANDIDÍASE VULVOVAGINAL	<i>Candida albicans</i> (80-90% dos casos); outras espécies (ex.: <i>C. glabrata</i>)	Corrimento branco, espesso e grumoso (semelhante requeijão) geralmente sem odor.	Prurido intenso, eritema e edema vulvar, possíveis fissuras e ardor	GEL LAVAGEM Idealmente com um pH levemente ácido ou neutro, sem álcool, evitar perfumados, uso externo apenas, 1 a 2 vezes por dia, pode conter produtos calmantes TRATAMENTO Clotrimazol • Creme vaginal 1%: 7 dias • Creme vaginal 2%: 3 dias • Comprimido vaginal 100 mg: 6 dias • Comprimido vaginal 500 mg: única Econazol • Cápsula vaginal 500 mg: única • Creme vaginal 1%: 7 dias • Óvulo 150 mg: 3 dias AO DEITAR Evitar roupas apertadas, húmidas; optar por roupa íntima de algodão; evitar sabonetes agressivos; reduzir stress; manter boa higiene



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

2024 - 2025

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