U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Fábio Miguel Fonseca Nunes

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Fábio Miguel Fonseca Nunes

Farmácia Barreiros
17 de janeiro a 18 de julho de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Manuela Morato
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Cláudia Barros

(Outubro 2025)

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de outubro de 2025

Fábio Miguel Fonseca Nunes

Resumo

O estágio profissionalizante marca o culminar de um percurso académico exigente e enriquecedor no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Após cinco anos de sólida formação teórica e científica, este período representa a transição prática para o exercício profissional, permitindo o contacto direto com os utentes e a aplicação real dos conhecimentos adquiridos através da identificação de necessidades e da proposta de soluções farmacêuticas adequadas.

Na primeira parte do relatório é analisado o papel fundamental do farmacêutico comunitário no sistema de saúde, enquanto profissional de proximidade, essencial na promoção da saúde e na prestação de cuidados de qualidade. É também descrita a estrutura organizacional da Farmácia Barreiros, os seus principais departamentos e dinâmicas de funcionamento, bem como as atividades e experiências que tive oportunidade de vivenciar ao longo do estágio.

A segunda parte centra-se nos projetos desenvolvidos durante este período, abordando os respetivos objetivos, métodos, fundamentos e principais resultados. Entre os temas explorados destacam-se a corticoterapia, com enfoque nos riscos do uso prolongado de glucocorticoides, nas estratégias de desmame gradual e no papel do farmacêutico na prevenção de complicações; a melatonina, cuja análise incluiu eficácia, segurança, interações e enquadramento regulamentar; os ácidos gordos ómega-3 (EPA e DHA), avaliando o impacto no desempenho cognitivo e os aspetos regulamentares; o magnésio L-treonato, um suplemento emergente com potencial efeito na neuroplasticidade; e a trolamina em queimaduras superficiais, destacando a importância do aconselhamento farmacêutico e das práticas seguras de autocuidado.

Estas atividades aprofundaram os meus conhecimentos científicos e mostraram, de forma prática, o papel ativo e multifacetado do farmacêutico comunitário — não apenas na dispensa de medicamentos e suplementos, mas também como mediador entre ciência e prática, educador em saúde e promotor do uso seguro e eficaz das terapêuticas. Este estágio constituiu uma etapa de enorme crescimento profissional e pessoal, proporcionando uma compreensão mais profunda das responsabilidades e desafios inerentes à prática farmacêutica e dotando-me de competências decisivas para o início da minha carreira.

Agradecimentos

A concretização deste relatório e a conclusão do meu percurso académico em Ciências Farmacêuticas representam muito mais do que o fim de uma etapa, são o reflexo de anos de dedicação, sacrifício e crescimento pessoal e profissional. Nenhum caminho é percorrido sozinho, e este certamente não o foi.

À minha orientadora de estágio, deixo um agradecimento sentido pela paciência, pela exigência construtiva e pelo rigor com que me orientou. A sua orientação ajudou-me a compreender que ser farmacêutico é muito mais do que dominar ciência, é saber ouvir, comunicar, e cuidar com empatia e responsabilidade.

Aos meus amigos, com quem partilhei dúvidas, risos e desabafos, agradeço a cumplicidade e a motivação que tantas vezes foram o combustível necessário para continuar. Levo comigo não apenas memórias, mas a certeza de que este caminho foi enriquecido pela presença de cada um.

Aos meu pais, deixo uma palavra de amor e reconhecimento pelo apoio incondicional, pela paciência nas ausências, pelas palavras de força nos momentos difíceis e por acreditarem em mim, mesmo quando eu próprio duvidava. Sem o vosso suporte, esta conquista não teria o mesmo significado.

E é aqui que preciso de fazer um agradecimento muito especial, que transcende qualquer expressão de gratidão comum. À Maria Eduarda Ramos Lopes, a minha companheira de todas as horas, a pessoa que me deu forças quando o desânimo me pesava, que acreditou em mim quando só me apetecia desistir, e que soube estar presente com amor, compreensão e paciência mesmo nos momentos de maior exaustão. O teu apoio foi o meu porto seguro. Cada palavra tua, cada gesto de carinho e cada silêncio de compreensão foram fundamentais para que este relatório, e a própria conclusão do curso, se tornassem possíveis. A ti devo uma parte essencial desta vitória, porque foste quem me lembrou, vezes sem conta, porque comecei e porque valia a pena continuar.

Por fim, agradeço a todos os utentes com quem tive contacto durante o estágio. Cada interação, cada dúvida e cada história de vida foram lições práticas sobre o verdadeiro propósito da profissão farmacêutica, servir com humanidade e contribuir para o bem-estar do outro.

A todos os que, de alguma forma, fizeram parte deste percurso, o meu mais sincero e profundo obrigado.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1

Contextualização do estágio curricular 1

Cronograma e sua explicação 2

Atividade 1 - Corticoterapia: Estratégias de desmame, risco e consequências do uso prolongado 3

Atividade 2 - Melatonina no contexto farmacêutico, evidência, segurança e potenciais interações 5

Atividade 3 - Ácido Eicosapentaenoico (EPA) e Ácido Docosahexaenoico (DHA) no desempenho cognitivo e mental 7

Atividade 4 - Magnésio L-Treonato, um novo aliado na neuroplasticidade e função cognitiva. 9

Atividade 5 - Trolamina nas queimaduras superficiais 11

Parte 2. Temas de desenvolvimento 13

TEMA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE CLORIDRATO DE MIDAZOLAM SOLUÇÃO BUCAL E DIAZEPAM SOLUÇÃO DE ENEMA DE RETENÇÃO NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA 13

1. Introdução 13

2. Bases neurofisiológicas da epilepsia 14

2.1. Neurotransmissão excitatória e glutamato 14

2.2. Neurotransmissão inibitória e GABA 15

2.3. Plasticidade sináptica e epileptogénese 15

3. Benzodiazepinas no controlo das crises epiléticas 15

3.1. Perfil farmacológico das benzodiazepinas 16

3.2. Diazepam: histórico e aplicação em epilepsia 17

3.3. Midazolam: evolução e formulações alternativas 17

4. Comparação entre cloridrato de midazolam solução bucal e diazepam solução de enema de retenção no tratamento da epilepsia. 18

4.1. Farmacocinética 18

4.1.1. Diazepam (em solução de enema de retenção) 18

4.1.2. Midazolam (em solução bucal) 18

4.1.3. Comparação entre moléculas e respetivas formulações 19

4.2. Farmacodinâmica 19

4.2.1. Diazepam 19

4.2.2. Midazolam 20

4.2.3. Comparação entre moléculas 20

4.3. Estudos comparativos entre fármacos 21

5. Conclusão 22

TEMA 2 – LISDEXANFETAMINA VERSUS METILFENIDATO NO TRATAMENTO DO TDAH . 23

1. Introdução 23

2. Bases neurobiológicas e fisiopatologia do TDAH 24

3. Metilfenidato e lisdexanfetamina no tratamento da TADH 25

3.1. Farmacocinética 26

3.2. Farmacodinâmica 27

3.3. Eficácia clínica e segurança 28

4. Perspetivas futuras 29

5. Conclusão 30

Conclusão global 32

Bibliografia 34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Barreiros de janeiro a julho de 2025. 2

Índice de Fíguras

Figura 1 - Estrutura química do diazepam 17
Figura 2 - Estrutura química do midazolam 17

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACTH - Hormona Adrenocorticotrópica

CADDRA - Aliança Canadiana de Recursos sobre TDAH

CES1 - Carboxilesterase-1

CID-11 - Classificação Internacional de Doenças, 11.ª Revisão

CRH - Hormona Libertadora da Corticotropina

CYP1A2 – Via metabólica Citocromo P450 1A2

DAT1 - Transportador de Dopamina

DL - Decreto-Lei

DHA - Ácido Docosahexaenoico

DRD4 - Recetor de Dopamina D4

DSM-5-TR - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5.ª Edição, Revisão de Texto

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EPA - Ácido Eicosapentaenoico

EUNETHYDIS - Rede Europeia de Perturbações Hipercinéticas

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos

FEFO - Primeiro a Expirar, Primeiro a Sair

fMRI - Ressonância Magnética Funcional de imagem

GABA - Recetor Ácido Gama-Aminobutírico

GAU - Gabinete de Apoio ao Utente

HHA - Eixo Hipotálamo–Hipófise–Adrenal

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

NET1 - Transportador de Noradrenalina (gene)

NG87 - Guia NICE G87

NICE - Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados

NMDA - Recetor N-Metil-D-Aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

SNS - Sistema Nacional de Saúde

TDAH - Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Barreiros, localizada na Rua de Serpa Pinto, no centro do Porto, entre 17 de janeiro e 18 de julho de 2025, sob orientação da Dr.ª Cláudia Barros.

A Farmácia Barreiros insere-se num contexto urbano dinâmico, rodeada de unidades de saúde, zonas residenciais, escolas e serviços, o que se reflete num fluxo diversificado e constante de utentes. Distingue-se pelo funcionamento 24 horas por dia, 365 dias por ano, o que reforça o seu papel como ponto de proximidade e apoio contínuo à comunidade.

A equipa é composta por mais de 30 colaboradores, incluindo diretor técnico, farmacêuticos, técnicos de farmácia e auxiliares, assegurando um serviço de qualidade em conformidade com a legislação em vigor. Existe ainda um forte investimento em formação contínua, o que garante atualização científica e excelência no atendimento.

A Farmácia Barreiros dispõe de uma estrutura moderna, organizada em quatro pisos, que integra áreas de atendimento, armazenamento, laboratório de manipulados, robot de dispensa automática, salas de formação e logística. Para além da dispensa de medicamentos, presta um vasto leque de serviços farmacêuticos, incluindo medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, preparação individualizada de medicamentos (serviço Farmapack®), consultas de nutrição e entrega ao domicílio.

Durante este período tive oportunidade de integrar as diferentes áreas funcionais da farmácia, participando ativamente no atendimento ao público, gestão de categorias e de stock, receção de encomendas, organização de produtos, manipulação e execução de serviços, beneficiando de um acompanhamento próximo da equipa de orientação.

Cronograma e sua explicação

Nas Tabela 1 encontram-se resumidas, de forma cronológica, as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular na Farmácia Barreiros, entre janeiro e julho de 2025.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Barreiros de janeiro a julho de 2025.

	Mês						
Atividade desenvolvidas	janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho
Armazém: Recepção, verificação e reposição de produtos	X	X			X	X	X
Laboratório: Preparação de manipulados alopáticos e homeopáticos; Rotulagem e embalamento		X	X				
Farmapack®: Auxilio na preparação individualizada do medicamento				X			
Atendimento ao público					X	X	X

O período inicial foi dedicado à integração na equipa e ao conhecimento do funcionamento da farmácia, incluindo a formação em procedimentos internos e o contacto com o sistema informático Sifarma, essencial para a gestão de stock e atendimento ao balcão. Progressivamente, comecei a colaborar na receção e conferência de encomendas, na organização do armazém e no controlo de prazos de validade, compreendendo a importância da logística e da aplicação rigorosa do método "firs expired, first out" (FEFO) para assegurar a qualidade dos medicamentos. Paralelamente, iniciei atividades no laboratório de manipulados, acompanhando a preparação de fórmulas homeopáticas e alopáticas, e percebendo a importância desta área como resposta personalizada às necessidades específicas dos utentes.

Com o avançar do estágio, participei no serviço Farmapack®, colaborando na preparação de terapêuticas individualizadas para utentes polimedicados. Também tive oportunidade de acompanhar serviços clínicos prestados no gabinete de apoio ao utente (GAU), como a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total) e a administração de vacinas e injetáveis, consolidando o papel do farmacêutico na promoção da saúde preventiva.

Finalmente, nos últimos meses, iniciei o atendimento ao público, inicialmente sob supervisão, abordando sobretudo a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Gradualmente fui assumindo também a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), compreendendo os regimes de comparticipação do SNS e dos subsistemas de saúde. Nesta fase, desenvolvi competências de comunicação e aconselhamento, fundamentais para a criação de uma relação de confiança com os utentes.

Um dos momentos de maior responsabilidade surgiu aquando do contacto com a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, onde pude aplicar as normas legais de registo e reporte obrigatório ao INFARMED.

Paralelamente a todas as atividades, fui participando em formações internas e externas, em atividades de gestão documental (como conferência de receituário e devoluções), e desenvolvi os projetos de intervenção.

De forma global, este percurso permitiu-me evoluir de um papel inicial de observação para uma intervenção ativa e autónoma, consolidando conhecimentos técnicos e científicos e desenvolvendo competências relacionais e profissionais fundamentais para a minha futura prática farmacêutica.

Atividade 1 - Corticoterapia: Estratégias de desmame, risco e consequências do uso prolongado

Contextualização: A corticoterapia é uma intervenção farmacológica central na prática clínica, utilizada em diversas patologias pelo seu reconhecido efeito anti-inflamatório e imunossupressor [1], e faz parte do dia a dia da farmácia comunitária, seja em formulações sistémicas, tópicas ou inaladas.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária confrontei-me com várias prescrições de corticosteroides em que a posologia não estava totalmente clara, o que me despertou particular atenção para a complexidade da sua utilização. Paralelamente, foram frequentes as dúvidas dos utentes relativamente ao desmame, à duração do tratamento e aos possíveis efeitos adversos.[2,3] Esta realidade levou-me a perceber a importância de compreender melhor os riscos associados e as estratégias de utilização segura destes fármacos. Por isso, escolhi aprofundar o tema da corticoterapia, por considerá-lo muito relevante para a prática farmacêutica diária e essencial para reforçar a literacia em saúde dos utentes.[2,4]

Desenvolvimento: A corticoterapia prolongada pode levar à supressão do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA), uma das complicações mais relevantes desta terapêutica.[2,3,4] Ocorre porque a administração exógena de glucocorticoides inibe a libertação de CRH (hormona libertadora da corticotropina) e ACTH (hormona adrenocorticotrópica), reduzindo progressivamente a capacidade das glândulas suprarrenais produzirem cortisol endógeno.[3,5] Após mais de 3 semanas de tratamento em doses farmacológicas, esta inibição pode tornar-se clinicamente significativa e, se a terapêutica for interrompida de forma abrupta, o organismo não consegue responder adequadamente a situações de stresse, podendo desencadear-se insuficiência adrenal aguda, condição potencialmente fatal. [4,7] O risco depende de fatores como dose, duração, idade, estado clínico e suscetibilidade individual.[5]

Para prevenir este quadro, o desmame gradual é essencial. A redução lenta e controlada da dose permite a recuperação progressiva do eixo HHA e o restabelecimento da síntese endógena de cortisol. As principais recomendações incluem reduções de 10 a 20% da dose a cada 1 a 2 semanas [13,14] (com maior precaução nas fases finais), a individualização do esquema consoante fatores clínicos, a realização de testes de função adrenal em doentes de risco e a educação do doente para reconhecer sinais precoces de insuficiência adrenal, como fadiga intensa, perda de peso involuntária, hipotensão, náuseas ou palidez.[3,5]

Outro aspeto a considerar é o chamado efeito rebound**,** em que a interrupção abrupta pode agravar a patologia de base.[12] Este fenómeno resulta do facto de os corticosteroides, ao suprimirem temporariamente a resposta inflamatória, mascararem a atividade da doença.[11] Assim, a suspensão súbita pode levar a uma exacerbação ainda mais intensa do processo inflamatório ou imunológico que se pretendia controlar, traduzindo-se num reaparecimento ou agravamento dos sintomas. O desmame progressivo não só previne a insuficiência adrenal secundária, como também reduz a probabilidade deste efeito rebound, garantindo uma transição terapêutica mais segura.[13,14]

Para além da supressão adrenal e do efeito rebound, o uso prolongado de corticosteroides associa-se a efeitos adversos sistémicos importantes: metabólicos (hiperglicemia, diabetes)[10], osteoarticulares (osteoporose, fraturas)[8,9,15], cardiovasculares (hipertensão, dislipidémia)[9], oftálmicos (cataratas, glaucoma)[12], dermatológicos (atrofia cutânea)[2] e imunológicos (maior suscetibilidade a infeções)[7,12].

No contexto da farmácia comunitária, o farmacêutico desempenha um papel ativo e multifacetado, incluindo validar prescrições incompletas, aconselhar sobre posologia e desmame, promover hábitos de autocuidado, detetar precocemente complicações e reforçar a literacia para a saúde. Para tal, deve fornecer informação acessível e prática, atuando como elo entre médico e doente.[13]

Do ponto de vista legal, a dispensa destes medicamentos é regulada pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, que atribui ao farmacêutico a responsabilidade de assegurar o uso racional e seguro do medicamento.[6] Assim, a intervenção farmacêutica na corticoterapia não se limita à dispensa, mas envolve acompanhamento contínuo, educação terapêutica e monitorização de riscos, contribuindo para melhores resultados clínicos e maior segurança no tratamento.

Conclusão: Esta experiência permitiu-me compreender, de forma muito prática, que ainda existe uma lacuna importante na comunicação entre médico e doente e que o farmacêutico comunitário pode ser o elo de ligação fundamental nesse processo. Aprendi que o meu papel vai além da dispensa do medicamento, implica esclarecer dúvidas, traduzir termos técnicos em mensagens acessíveis e orientar os utentes para uma utilização mais segura e eficaz da corticoterapia.

A revisão científica que realizei consolidou os meus conhecimentos sobre os riscos da suspensão abrupta e sobre as estratégias de desmame seguro, ao mesmo tempo que evidenciou a escassez

de informação acessível dirigida ao público. Essa constatação reforçou em mim a importância da intervenção farmacêutica não só na validação da prescrição, mas também no acompanhamento terapêutico, na prevenção de complicações e no reforço da literacia em saúde. Em termos profissionais, esta atividade contribuiu significativamente para o meu desenvolvimento de competências clínicas, comunicacionais e críticas, permitindo-me assumir uma perspetiva mais ativa, científica e preventiva na prática farmacêutica. Em síntese, aprendi que o farmacêutico comunitário tem um papel determinante na segurança, adesão e resultados clínicos esperados dos doentes, assumindo-se como um verdadeiro agente de saúde pública.

Atividade 2 - Melatonina no contexto farmacêutico, evidência, segurança e potenciais interações

Contextualização: Durante o estágio em farmácia comunitária, notei uma elevada procura por suplementos de melatonina, muitas vezes solicitados diretamente pelos utentes, sem prescrição médica. Foi interessante observar como este produto é frequentemente associado a soluções rápidas para problemas de sono. A melatonina, hormona endógena produzida pela glândula pineal, tem um papel central na regulação do ciclo sono–vigília, mas percebi que muitos utentes a encaram apenas como um "suplemento natural" e, por isso, pensando que não apresenta riscos.

Na prática, deparei-me com uma grande variedade de formulações disponíveis no mercado, como comprimidos, cápsulas, soluções líquidas, libertação prolongada, e com a ideia, por vezes errada, de que qualquer produto é igualmente eficaz. A minha função enquanto farmacêutico passou então por esclarecer estas questões: explicar as diferenças entre formulações, orientar sobre horários e doses corretas, alertar para potenciais interações com outros medicamentos e informar sobre limitações de segurança em grupos específicos, como crianças, grávidas, idosos ou doentes crónicos.

Desenvolvimento: A melatonina tem sido amplamente estudada em diferentes contextos terapêuticos. Nos casos de insónia primária e secundária, mostra potencial em reduzir a latência do sono e melhorar a qualidade subjetiva do descanso, embora a eficácia varie consoante a formulação (libertação imediata vs prolongada) e a dose utilizada.[16,17] Existe evidência robusta na prevenção e tratamento do jet lag, sobretudo quando administrada em horários específicos, e estudos em pediatria (particularmente em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento) sugerem benefício na regulação do sono. Contudo, a segurança em uso prolongado permanece incerta.[18,19]

De forma geral, a melatonina apresenta um perfil de segurança favorável em doses baixas e a curto prazo.[20] Os efeitos adversos mais frequentes são ligeiros: cefaleias, sonolência diurna, tonturas e sintomas gastrointestinais. Em doses mais elevadas (≥ 5 mg/dia), foram descritos casos de maior

sonolência residual, alterações de humor e impacto sobre a pressão arterial. [20] A ausência de dados consistentes sobre efeitos a longo prazo exige especial cautela em populações vulneráveis, como crianças, grávidas, idosos polimedicados ou doentes com patologia crónica. [19,20]

A nível de interações, a metabolização pela via CYP1A2 justifica vigilância em associações com anticoagulantes orais (ex. varfarina), anti-hipertensores, benzodiazepinas, antidepressivos e anticonvulsivantes. Estas combinações podem potenciar efeitos sedativos, aumentar o risco hemorrágico ou alterar a eficácia terapêutica de outros fármacos. [20,21]

O enquadramento regulamentar da melatonina em Portugal e na União Europeia distingue três situações principais:

1. **Suplemento alimentar** – produtos com doses até 1 mg/unidade de toma, vendidos livremente em farmácias, parafarmácias ou supermercados. [17]
2. **Medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM)** – formulações de libertação prolongada até 2 mg, disponíveis exclusivamente em farmácia, indicadas para insónia em doentes com mais de 55 anos. [17]
3. **Medicamento sujeito a receita médica (MSRM)** – doses superiores a 2 mg, ou apresentações destinadas a indicações específicas (ex. perturbações do sono em crianças com autismo ou síndrome de Smith-Magenis), cuja dispensa exige prescrição médica. [19]
4. Recentemente, o Infarmed instituiu um protocolo que classifica as apresentações de melatonina com 3 mg e 5 mg como de dispensa exclusiva em farmácia. Isto significa que, embora não exijam receita médica em todos os casos, só podem ser dispensadas em farmácias, o que reforça a necessidade de aconselhamento farmacêutico.

Este enquadramento evidencia a necessidade de discernimento na prática farmacêutica. Muitos utentes associam a melatonina apenas a um "produto natural", ignorando que, em doses superiores, se trata de um fármaco com potenciais riscos e interações. Assim, no contexto da farmácia comunitária, a intervenção do farmacêutico deve incluir não só a avaliação da necessidade real, mas também o aconselhamento sobre posologia e momento da toma, a identificação de potenciais interações e o reforço da literacia em saúde. É igualmente fundamental enquadrar a melatonina como adjuvante e não substituto das medidas de higiene do sono, como evitar exposição à luz azul, manter horários regulares de descanso e limitar o consumo de cafeína.

Conclusão: Esta experiência mostrou-me que o farmacêutico comunitário tem um papel essencial na mediação entre a evidência científica e a prática diária. Percebi que não basta dispensar um suplemento como a melatonina: é fundamental garantir que o utente compreenda para que serve, quais os riscos e em que situações poderá não ser a melhor opção.

Aprendi também que, apesar de a melatonina ter utilidade comprovada em indicações específicas, o seu uso generalizado exige prudência, sobretudo pela falta de dados de segurança a longo prazo e pela possibilidade de interações relevantes. [19,20] Esta consciência reforçou em mim a necessidade de atualizar constantemente os meus conhecimentos para poder orientar melhor os diferentes perfis de utentes.

No final, compreendi que o verdadeiro valor do farmacêutico comunitário está em adotar uma postura proativa: esclarecer, prevenir riscos e ajudar os utentes a tomar decisões mais conscientes e seguras sobre a sua saúde.

Atividade 3 - Ácido Eicosapentaenoico (EPA) e Ácido Docosahexaenoico (DHA) no desempenho cognitivo e mental

Contextualização: Os ácidos gordos ómega-3 de cadeia longa, especialmente o EPA e o DHA, sempre foram reconhecidos pelo seu papel essencial no funcionamento do cérebro, mas foi durante o estágio que percebi como estes nutrientes são frequentemente alvo procura por parte dos utentes. O DHA é o principal componente lipídico das membranas neuronais, influenciando a fluidez da membrana, a neurogénese e a comunicação entre neurónios, enquanto o EPA intervém sobretudo na modulação de processos inflamatórios e na regulação de mediadores neuroquímicos. [22]

Com o aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, transtornos do humor e défices cognitivos relacionados com o envelhecimento, notei que muitos utentes procuravam suplementos de ómega-3 como forma de "proteger" a memória, melhorar a concentração ou simplesmente potenciar o bem-estar psicológico e mental. Em várias ocasiões, os pedidos eram claramente influenciados por publicidade ou recomendações não científicas, o que gerava dúvidas sobre eficácia, dosagem adequada e segurança. [23]

Essas interações revelaram-se muito enriquecedoras do ponto de vista profissional. Tornei-me mais consciente da importância de analisar criticamente a evidência científica e de a comunicar de forma acessível, ajudando os utentes a perceber que nem todos os suplementos são iguais e que os benefícios dependem da composição, da dose e do perfil individual de cada pessoa. O contacto direto com estas situações reforçou a minha perceção do papel do farmacêutico como mediador entre ciência e prática quotidiana, garantindo que o aconselhamento seja responsável, seguro e fundamentado, sem cair na simples transmissão de expectativas sobre o suplemento.

Desenvolvimento: A literatura científica apresenta resultados promissores, mas também algo heterogéneos, relativamente ao impacto dos ácidos gordos ómega-3 (EPA e DHA) na função cognitiva e na saúde mental. [22]

No desempenho cognitivo e envelhecimento, o DHA destaca-se como componente essencial das sinapses e da retina, representando cerca de 40% dos ácidos gordos cerebrais. Alguns estudos observacionais sugerem associação entre níveis adequados de DHA e menor risco de declínio cognitivo, incluindo Alzheimer[23,24], mas ensaios clínicos controlados apresentam resultados inconsistentes, sugerindo que o efeito depende da dose, duração da suplementação e estado nutricional basal. [22]

Nos transtornos depressivos, a evidência é mais robusta e recai sobre o EPA, particularmente quando representa aproximadamente 60% da formulação, demonstrando redução significativa de sintomas depressivos. [25] O efeito parece estar relacionado com mecanismos anti-inflamatórios e modulação da serotonina. Já o DHA isolado não apresentou benefícios consistentes, reforçando que a composição do suplemento é sem dúvida um fator determinante. [22,25]

Na população pediátrica, estudos em crianças com TDAH revelaram resultados divergentes. Alguns apontam melhorias na atenção e comportamento, enquanto outros não mostraram superioridade face ao placebo. [26] Apesar disso, a suplementação é considerada segura em doses habituais, embora faltem evidências para recomendações mais universais e/ou transversais.

Quanto à segurança, suplementos de EPA e DHA são geralmente bem tolerados, com efeitos adversos ligeiros (náuseas, desconforto gastrointestinal, paladar). No entanto, doses elevadas (>3 g/dia) podem aumentar o risco hemorrágico, sobretudo em doentes sob anticoagulantes ou antiagregantes, exigindo vigilância. [27]

No plano regulatório em Portugal, estes suplementos estão abrangidos pelo Decreto-Lei n.º 118/2015. Formulações de alta concentração, aquelas que fornecem doses diárias de EPA + DHA ≥ 1 g, indicadas em patologias como hipertrigliceridemia, são classificadas como medicamentos e sujeitas a regulamentação pelo INFARMED e pela EMA. [28]

Em suma, os ómega-3 apresentam potencial terapêutico relevante, mas a heterogeneidade dos resultados reforça a necessidade de individualizar a suplementação, de integrar a intervenção farmacêutica na avaliação de segurança e interações, e de considerar sempre o enquadramento clínico e regulamentar.

Conclusão: Esta atividade permitiu-me consolidar competências na avaliação crítica da evidência científica e na sua integração no aconselhamento farmacêutico em farmácia comunitária. Ficou claro que os benefícios dos ómega-3, particularmente de EPA e DHA, dependem de múltiplos fatores como a dose, duração da suplementação, composição da formulação e perfil individual do doente.

Do ponto de vista prático, a intervenção farmacêutica revelou-se essencial para corrigir perceções erradas dos utentes, onde muitos acreditavam tratar-se de um suplemento “milagroso” para memória ou concentração, sem riscos associados.

No futuro, seria pertinente aprofundar a educação para a saúde sobre diferenças entre suplementos de qualidade farmacêutica e produtos de baixo teor, bem como desenvolver protocolos internos de avaliação de interações com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, de modo a otimizar a segurança do uso de ómega-3.

Atividade 4 - Magnésio L-Treonato, um novo aliado na neuroplasticidade e função cognitiva

Contextualização: O magnésio é um mineral essencial para o organismo, e durante o estágio percebi como está presente em muitas conversas na farmácia, sobretudo quando o assunto são queixas de fadiga, cãibras ou até apoio à saúde cardiovascular. Sempre soube da sua importância, participa em centenas de reações enzimáticas, mas foi no contacto direto com os utentes que percebi como este mineral é visto quase como um "reforço geral" para o corpo. [29]

Os diferentes sais de magnésio (óxido, citrato, cloreto, lactato) já são bastante conhecidos e usados na prática diária, mas rapidamente percebi que nem sempre os utentes compreendem as diferenças entre eles, sobretudo no que toca à biodisponibilidade e à sua real eficácia em determinados contextos. Essa lacuna de informação cria muitas vezes expectativas que não correspondem totalmente à realidade clínica. [34]

Nos últimos meses, um tema que se destacou foi o magnésio L-treonato. Este composto, ao contrário dos sais mais tradicionais, começou a gerar curiosidade tanto na equipa como nos utentes, principalmente porque surgiu associado a potenciais benefícios cognitivos e neurológicos. Vários estudos pré-clínicos apontam para a sua maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar os níveis de magnésio no líquido cefalorraquidiano, algo que naturalmente despertou muito interesse no campo da neurociência e da suplementação. [30,31]

Notei que a procura disparou logo após a introdução deste suplemento no mercado português, (aproximadamente em janeiro de 2025). Até então, estava restrito à manipulação em farmácia mediante prescrição, mas com a comercialização direta, multiplicaram-se as dúvidas dos utentes sobre a sua utilidade, segurança e diferenças em relação às formas já conhecidas. Até entre os profissionais houve necessidade de esclarecer estas questões, o que me levou a procurar e analisar criticamente a evidência disponível.

Essa experiência permitiu-me compreender melhor a importância do papel do farmacêutico como mediador entre a evidência científica e as expectativas da população. Não se trata apenas de disponibilizar o suplemento, mas de contextualizar a sua utilização, esclarecendo os limites do que já é conhecido e o que ainda está em investigação.

Desenvolvimento: A revisão da literatura permitiu identificar um corpo de evidência ainda inicial, mas com achados relevantes:

- Neuroplasticidade e memória em modelos animais: Estudos em ratos reportaram que a suplementação com magnésio L-treonato aumentou a densidade de sinapses no hipocampo, com impacto positivo em parâmetros de memória e aprendizagem. [30,31]
- Ensaios clínicos em humanos: Num estudo piloto randomizado e controlado com adultos de meia-idade e idosos, verificou-se uma ligeira melhoria na memória de trabalho e função executiva após 12 semanas de suplementação. Todavia, a amostra foi pequena e os resultados carecem de replicação em estudos de maior dimensão. [32]
- Mecanismos fisiológicos propostos: Incluem o aumento da concentração de magnésio no líquido cefalorraquidiano, modulação dos receptores NMDA e redução da neuroinflamação. [30,33]

Em termos de segurança, os efeitos adversos descritos são semelhantes aos de outros sais de magnésio, incluindo diarreia e desconforto gastrointestinal. [29,34] Ainda assim, permanecem lacunas significativas sobre a segurança em populações específicas (grávidas, crianças e idosos) e no uso prolongado. [33]

Do ponto de vista regulatório, em Portugal o magnésio L-treonato encontra-se enquadrado como suplemento alimentar, ao abrigo do Decreto-Lei n.º 118/2015, que transpõe a Diretiva 2002/46/CE. [35] Estes produtos não são avaliados quanto à eficácia clínica pela EMA ou pelo INFARMED, mas a sua colocação no mercado depende de notificação prévia à Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), entidade responsável pela supervisão dos suplementos alimentares em território nacional.

Para garantir a segurança, devem cumprir requisitos específicos, como a utilização apenas de vitaminas e minerais autorizados na legislação europeia, o respeito por limites máximos de ingestão diária estabelecidos, conformidade com normas de qualidade e pureza, rotulagem adequada e boas práticas de fabrico.

Conclusão: A análise do magnésio L-treonato evidenciou que, embora exista um forte apelo comercial e mediático, a evidência clínica robusta permanece insuficiente para recomendar a utilização generalizada deste suplemento como promotor de neuroplasticidade ou melhorador cognitivo.

Esta atividade permitiu consolidar a importância do papel crítico do farmacêutico no aconselhamento de suplementos alimentares inovadores, distinguindo o valor científico real da promoção comercial. Além disso, reforçou a necessidade de contextualizar as expectativas dos utentes, prevenindo frustrações ou riscos decorrentes da automedicação.

No futuro, será essencial acompanhar os resultados de ensaios clínicos de larga escala e integrar o magnésio L-treonato em protocolos de aconselhamento baseados em evidência, sempre considerando as particularidades de cada utente.

Atividade 5 - Trolamina nas queimaduras superficiais

Contextualização: As queimaduras superficiais são uma situação com que me deparei várias vezes ao longo do estágio em farmácia comunitária. Na maioria dos casos estavam associadas a pequenos acidentes domésticos, o que reflete bem a frequência e a proximidade deste tipo de problema na vida quotidiana dos utentes. Embora raramente exijam recurso ao hospital, estas lesões geram bastante desconforto, dor, e em alguns casos, risco de infeção se não forem devidamente cuidadas.[36,37]

Uma das primeiras constatações que fiz foi a elevada procura por produtos à base de trolamina. Muitos utentes chegavam à farmácia já convictos de que esta seria a melhor solução para tratar qualquer tipo de queimadura, pela ideia de que acelera a cicatrização e garante um alívio rápido. Percebi que, na prática, a trolamina se tornou quase um sinónimo de "tratamento certo" para estas situações.

No entanto, ao acompanhar estas interações, percebi também uma discrepância importante, a perceção dos utentes nem sempre corresponde ao que a evidência científica confirma. Vários recorriam ao produto como se tivesse propriedades curativas universais, o que me levou a questionar até que ponto esta convicção estava a influenciar escolhas terapêuticas mais adequadas. Este contraste entre a prática comum e a realidade clínica motivou-me a rever criticamente a literatura e as recomendações internacionais.

Foi a partir desta reflexão que compreendi melhor o verdadeiro papel da trolamina, que pode ser útil em queimaduras superficiais ligeiras pelo efeito calmante e hidratante, mas não apresenta propriedades antimicrobianas ou cicatrizantes robustamente comprovadas. [38,39] Essa perceção foi essencial para sustentar um aconselhamento mais equilibrado e realista, ajudando os utentes a compreender quando a trolamina é, de facto, adequada e quando poderá ser necessário optar por alternativas ou até procurar avaliação médica.

Desenvolvimento: A trolamina é um agente tensioativo frequentemente utilizado como emulsionante e neutralizante em formulações tópicas. A sua alegada ação benéfica em queimaduras superficiais não advém de propriedades farmacológicas intrínsecas, mas sim do veículo emoliente e hidratante em que está incorporada. [40]

A revisão da literatura permitiu identificar aspetos relevantes:

- **Evidência clínica limitada:** os estudos disponíveis não demonstram superioridade significativa da trolamina em relação a outros tratamentos de referência, como compressas húmidas, pomadas com dexpantenol ou cremes com sulfadiazina de prata em queimaduras superficiais e de espessura parcial. [38,39]

- **Mecanismos indiretos:** a emulsão emoliente contribui para a manutenção da hidratação da ferida, reduz a perda de água transepidérmica e proporciona um efeito calmante sobre a dor, mas não confere ação antimicrobiana nem acelera comprovadamente a cicatrização. [40,41]
- **Diretrizes clínicas internacionais:** sociedades de queimaduras, como a European Burn Association e a American Burn Association, não recomendam a trolamina como tratamento de primeira linha. É apenas considerada uma opção em queimaduras superficiais de pequena gravidade, sobretudo quando se pretende aliviar sintomas sem necessidade de ação antimicrobiana. [42]
- **Regulamentação em Portugal:** a trolamina está incluída na categoria de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), podendo ser adquirida em farmácias e parafarmácias. O farmacêutico tem, assim, um papel essencial em enquadrar corretamente as suas indicações e em identificar situações em que a referenciação médica é obrigatória (ex.: queimaduras extensas, profundas, em face ou articulações, ou sinais de infeção).

Conclusão: A análise crítica que pude avaliar com esta atividade, no decorrer do estágio, evidenciou que a trolamina, embora amplamente utilizada, não deve ser encarada como tratamento padrão para queimaduras superficiais. A sua aplicação pode ser considerada em situações ligeiras e não complicadas, pelo efeito calmante e hidratante, mas carece de evidência consistente quanto a propriedades antimicrobianas ou cicatrizantes. [38,39]

Do ponto de vista profissional, esta atividade reforçou o importante papel do farmacêutico comunitário em corrigir perceções incorretas dos utentes, prevenindo a utilização indiscriminada da trolamina como "cura universal", e em promover boas práticas de autocuidado, nomeadamente a lavagem imediata da lesão com água corrente, a aplicação de produtos adequados e a vigilância de sinais de complicação. [37,41]

Perspetivando o futuro, campanhas de educação para a saúde dinamizadas pelas farmácias poderão ter impacto significativo na literacia da população relativamente ao tratamento correto de queimaduras superficiais e aos critérios de referenciação médica, contribuindo para maior segurança clínica e melhores resultados. [42]

Parte 2. Temas de desenvolvimento

TEMA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE CLORIDRATO DE MIDAZOLAM SOLUÇÃO BUCAL E DIAZEPAM SOLUÇÃO DE ENEMA DE RETENÇÃO NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

1. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crónicas mais comuns em todo o mundo, afetando cerca de 50 milhões de pessoas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). [43,44] Trata-se de uma condição marcada por uma predisposição genética para o surgimento de crises epiléticas recorrentes, que resultam de descargas neuronais anómalas e excessivamente sincronizadas no sistema nervoso central. Para além do impacto direto na saúde do doente, a epilepsia tem repercussões profundas no plano social, psicológico e económico, frequentemente associadas a estigma, perda de qualidade de vida e elevados custos para os sistemas de saúde.[43]

A *International League Against Epilepsy* define o estado de "mal epilético" como uma crise convulsiva com duração superior a cinco minutos, ou como episódios repetidos sem recuperação completa da consciência entre eles.[45] Trata-se de uma condição crítica que exige intervenção imediata, devido ao elevado risco de complicações neurológicas irreversíveis e até de mortalidade associada. [45]

No tratamento agudo das crises, as benzodiazepinas assumem um papel central e são consideradas a primeira linha de intervenção farmacológica.[44,45,65] A sua eficácia deve-se à ação como moduladores alostéricos positivos dos recetores GABA-A, potenciando a neurotransmissão inibitória e permitindo uma rápida supressão da atividade neuronal excessiva. [44,45,86] Durante muito tempo, o diazepam, sobretudo na formulação retal foi o medicamento de eleição em contexto extra-hospitalar. [68,69] Contudo, nas últimas duas décadas, o midazolam em formulação bucal, tem vindo a destacar-se como alternativa preferencial, face ao diazepam em solução de enema de retenção. [67,70] O seu perfil farmacocinético mais previsível, o início de ação mais rápido e a maior aceitação por parte dos cuidadores e também dos doentes, em especial na idade pediátrica, explicam esta crescente preferência.[58,59]

Neste cenário, torna-se particularmente relevante comparar duas das opções mais utilizadas, o cloridrato de midazolam em solução bucal e o diazepam em solução de enema de retenção. Ambos estão disponíveis para utilização em situações críticas, mas apresentam diferenças ao nível da farmacodinâmica, farmacocinética, facilidade de administração e principalmente no impacto na adesão à terapêutica. [67,68,69]

Compreender estas diferenças não só ajuda a perceber a razão científica por detrás da preferência crescente pelo midazolam, como também reforça o papel do farmacêutico na prática clínica, como orientar doentes e cuidadores, monitorizar a segurança e garantir o uso racional destes medicamentos.

Assim, este trabalho feito em contexto do estágio, tem como objetivo explorar de forma comparativa estas duas formulações, partindo da base clínica e fisiopatológica da epilepsia até às opções terapêuticas envolvidas, baseando-se na evidência científica existente, incluindo ensaios clínicos e métodos de monitorização, para refletir sobre as implicações práticas desta realidade em farmácia comunitária. [62,63]

2. Bases neurofisiológicas da epilepsia

A epilepsia constitui um conjunto heterogéneo de distúrbios neurológicos que partilham uma característica comum, a predisposição genética para o aparecimento de crises epiléticas recorrentes.[46,47] Do ponto de vista neurofisiológico, estas crises surgem quando se altera o equilíbrio natural que existe entre os mecanismos excitatórios e inibitórios do sistema nervoso central (SNC). [65,86] Em condições normais, a atividade elétrica do cérebro é finamente regulada pela ação conjunta de neurotransmissores com funções opostas. [65,86] De um lado, estão os neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que favorecem a transmissão de sinais neuronais, e do outro, os neurotransmissores inibitórios, em particular os GABA que atuam como um travão para evitar a atividade excessiva. [65,86] Na epilepsia, este equilíbrio rompe-se, ou a inibição perde força ou a excitação intensifica-se, originando um estado de hiperexcitabilidade neuronal. [65,86] Esta instabilidade leva a uma hipersincronização entre grupos de neurónios, culminando em descargas elétricas anómalas que se manifestam clinicamente como crises epiléticas. [43,44,45]

2.1. Neurotransmissão excitatória e glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e exerce a sua ação através de diferentes tipos de recetores, como os ionotrópicos (NMDA, AMPA e cainato) e os metabotrópicos (mGluR). [65,86] Em contexto de crise epilética, verifica-se uma ativação excessiva sobretudo dos recetores NMDA e AMPA. [65,86] Este fenómeno conduz a um influxo exagerado de iões cálcio e sódio para o interior dos neurónios, provocando uma despolarização sustentada da membrana neuronal. Quando esta hiperatividade excitatória se mantém, instala-se um processo de excitotoxicidade, no qual o excesso de cálcio intracelular desencadeia lesão neuronal progressiva. Para além de agravar os danos agudos durante as crises, este mecanismo contribui também para a epileptogénese, ou seja, para a transformação gradual do tecido cerebral num estado propenso ao desenvolvimento de novas crises. [65,86]

2.2. Neurotransmissão inibitória e GABA

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e exerce o seu efeito sobretudo através dos recetores GABA-A e GABA-B. O recetor GABA-A, em particular, é um canal iónico dependente de ligando, permeável a iões cloreto (Cl^-). [65,86] Quando ativado, permite o influxo destes iões para dentro do neurónio, provocando a hiperpolarização da membrana neuronal. Este fenómeno torna a célula menos propensa a disparar potenciais de ação, funcionando como um verdadeiro "travão" para a atividade elétrica excessiva. Na epilepsia, porém, este mecanismo regulador pode encontrar-se comprometido. Alterações na expressão, sensibilidade ou localização dos recetores GABA-A, assim como mutações genéticas que afetam a sua função, reduzem a eficácia da inibição neuronal. Como consequência, a ação do GABA torna-se diminuída ou ineficaz, abrindo espaço para que a excitabilidade neuronal predomine e favoreça a ocorrência de crises. [65]

2.3. Plasticidade sináptica e epileptogénese

A epileptogénese corresponde ao processo através do qual "um cérebro" inicialmente saudável adquire a capacidade de gerar crises epiléticas recorrentes. Este fenómeno resulta de uma série de alterações a diferentes níveis, como molecular, celular e de rede neuronal que, em conjunto, modificam o funcionamento do sistema nervoso. [43,71] Entre estas alterações incluem-se a reorganização sináptica e o germinação axonal, a modificação da expressão de canais iónicos dependentes de voltagem, como os de sódio, potássio e cálcio, e o comprometimento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Soma-se ainda a presença de um estado de neuroinflamação, mediado por citocinas pró-inflamatórias como a IL-1β e o TNF-α, bem como a disfunção das células gliais, que em condições fisiológicas asseguram funções essenciais como a recaptação do glutamato e a manutenção da homeostase iónica. [82,83] A conjugação destes mecanismos favorece a formação de uma rede neuronal propensa à sincronização patológica, condição indispensável para a manifestação clínica de uma crise epilética. [82,84]

3. Benzodiazepinas no controlo das crises epiléticas

As benzodiazepinas entraram na prática clínica no início da década de 1960, inicialmente com indicação para ansiedade e insónia. Pouco tempo depois, ficou evidente que, além do efeito ansiolítico e sedativo, estas moléculas possuíam uma importante atividade anticonvulsivante, explicada pelo seu mecanismo de ação sobre o recetor GABA-A.[53,54]

O recetor GABA-A é um canal iónico formado por cinco subunidades, geralmente uma combinação de α, β e γ. As benzodiazepinas ligam-se de forma específica ao chamado sítio benzodiazepínico,

localizado na interface entre as subunidades α e γ. [86] Esta ligação não ativa o canal diretamente, mas modula a sua resposta ao GABA endógeno, aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro quando o neurotransmissor está presente. O resultado é uma intensificação da neurotransmissão inibitória, traduzida pela hiperpolarização dos neurónios e consequente redução da sua excitabilidade. [43,65]

Durante uma crise epilética, este mecanismo é particularmente relevante: ao potenciar de forma imediata a ação inibitória do GABA, as benzodiazepinas conseguem interromper a atividade elétrica desorganizada e restaurar, ainda que de forma transitória, o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal. Esta ação explica porque são consideradas fármacos de primeira linha no controlo rápido das crises convulsivas agudas. [56,68]

Contudo, a mesma via de atuação também ajuda a compreender algumas limitações destes medicamentos. [65,86] O uso repetido pode levar ao desenvolvimento de tolerância, reduzindo progressivamente a sua eficácia. Assim, a compreensão da fisiopatologia da epilepsia, caracterizada por descargas neuronais excessivas devido ao predomínio da neurotransmissão excitatória (glutamato) sobre a inibitória (GABA), justifica não só o papel das benzodiazepinas no tratamento agudo, mas também a necessidade de estratégias complementares no controlo crónico da doença. [86]

3.1. Perfil farmacológico das benzodiazepinas

Em termos gerais, as benzodiazepinas partilham várias propriedades farmacológicas, entre as quais:

- **Ansiolítica;**
- **Hipnótica/sedativa**;
- **Mio-relaxante**;
- **Anticonvulsivante**.

A intensidade relativa de cada um destes efeitos varia conforme a molécula, em função da sua lipofilia, farmacocinética, potência e afinidade para diferentes subunidades do recetor GABA-A. [53]

3.2. Diazepam: histórico e aplicação em epilepsia

O diazepam foi uma das primeiras benzodiazepinas a ser utilizada no controlo de crises convulsivas agudas. [53,68,69] Devido à sua elevada lipofilia, consegue atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica, após administração endovenosa, o que explica a sua eficácia em contexto hospitalar. Fora do ambiente hospitalar, falando no tratamento da epilepsia, a forma retal em enema de retenção acabou por se tornar a opção mais prática e amplamente utilizada, sobretudo em idade pediátrica, numa altura em que não existiam alternativas de administração não parenteral com início de ação rápido. [58,59,60] Apesar da sua eficácia, o diazepam retal apresenta limitações relevantes, como a variabilidade na absorção, o desconforto e o estigma associados à via de administração. Além disso, a sua elevada lipossolubilidade leva a uma rápida saída do SNC para os tecidos periféricos, o que reduz a duração da ação anticonvulsivante e pode favorecer a recorrência precoce das crises.[61,62]

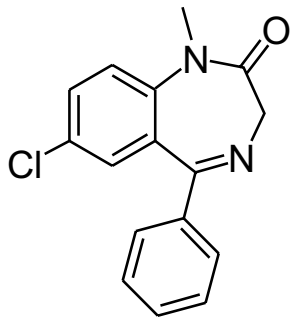


Figura 1 - Estrutura química do diazepam

3.3. Midazolam: evolução e formulações alternativas

O midazolam, desenvolvido cerca de uma década depois do diazepam, foi concebido para superar algumas limitações das benzodiazepinas mais antigas. Trata-se de uma benzodiazepina imidazólica com comportamento anfotérico. Em meio ácido permanece hidrossolúvel, graças ao anel imidazólico, o que permite a formulação em soluções aquosas estáveis, já em pH fisiológico, a molécula torna-se lipofílica, atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica e justificando o seu início de ação particularmente rápido. Esta versatilidade explica a possibilidade de administração por diferentes vias, incluindo bucal, intranasal e intramuscular, com boa absorção e previsibilidade clínica.[66,67,76] Nos últimos anos, o midazolam em solução bucal destacou-se como a alternativa preferencial ao diazepam retal, sobretudo em contexto pediátrico, graças à maior facilidade de administração, à melhor aceitação social e a um perfil farmacocinético mais previsível. Ensaios clínicos demonstraram ainda que a sua eficácia é equivalente, ou mesmo superior, à do diazepam, permitindo um tempo mais curto até à cessação da crise.[62,63,73]

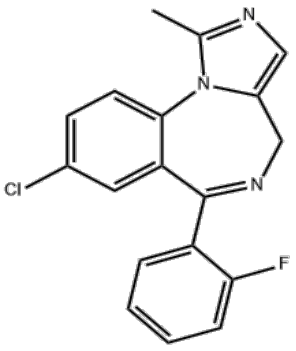


Figura 2- Estrutura química do

4. Comparação entre cloridrato de midazolam solução bucal e diazepam solução de enema de retenção no tratamento da epilepsia.

4.1. Farmacocinética

A farmacocinética desempenha um papel crucial na eficácia clínica dos fármacos, principalmente nos utilizados em situações de emergência, como é o caso das crises convulsivas. Nestes cenários, fatores como a rapidez do início de ação, a previsibilidade da absorção e a duração do efeito tornam-se determinantes para a escolha da formulação mais adequada. [71,72]

4.1.1. Diazepam (em solução de enema de retenção)

Como referido anteriormente, o diazepam é uma benzodiazepina altamente lipofílica, característica que lhe confere rápida penetração no sistema nervoso central quando administrado por via intravenosa. Contudo, na formulação retal, a absorção é menos previsível, devido a fatores anatómicos e fisiológicos próprios da mucosa intestinal, tais como:

- **Biodisponibilidade:** varia entre 50–100%, refletindo grande variabilidade entre pessoas.[68,69]
- **Início de ação:** geralmente entre 5 a 10 minutos após administração retal, mas pode ser retardado em função do conteúdo fecal ou da posição do medicamento no reto. [68,69]
- **Metabolismo:** sofre extenso metabolismo hepático, principalmente pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4, originando metabolitos ativos (desmetildiazepam, temazepam, oxazepam), responsáveis pela sua longa duração de ação. [86]
- **Semivida plasmática:** 20 a 50 horas, prolongando-se em idosos e em doentes com disfunção hepática. [68,69]
- **Distribuição:** apresenta rápida redistribuição do plasma para tecidos periféricos, sobretudo tecido adiposo, o que explica o fenómeno clínico da recorrência precoce das crises após administração única, pois a concentração plasmática diminui antes da metabolização significativa ocorrer. [61,62,86]

4.1.2. Midazolam (em solução bucal)

O midazolam distingue-se por uma estrutura química com anel imidazobenzodiazepínico, o que lhe permite existir em formas hidrossolúveis em pH ácido e lipofílicas em pH fisiológico. Esta particularidade facilita a sua formulação como solução oral e absorção através da mucosa bucal.

- **Biodisponibilidade:** entre 75–90% pela mucosa oral. [66,67,78]

- **Início de ação:** ocorre geralmente em 3 a 5 minutos. Dependendo de fatores como técnica na aplicação, volume de solução e salivação. [73,74,76]
- **Metabolismo:** é extensamente metabolizado pela CYP3A4 em 1-hidroximidazolam (ativo), posteriormente conjugado e eliminado por via renal. [78,86]
- **Semivida plasmática:** curta, cerca de 1,5 a 3 horas, adequada ao tratamento de crises agudas mas exigindo uma 2ª dose em contextos de crises prolongadas. [78,86]
- **Distribuição:** a elevada lipofilia em pH fisiológico garante rápida penetração no SNC, explicando o início de ação quase imediato após absorção sistémica. [78,86]

4.1.3. Comparação entre moléculas e respetivas formulações

O diazepam retal apresenta início de ação relativamente rápido, mas com grande variabilidade e imprevisibilidade, sobretudo em crianças pequenas. Enquanto o midazolam bucal combina absorção rápida, elevada biodisponibilidade e início de ação mais consistente, características que o tornam particularmente vantajoso em contexto extra-hospitalar. [58,59,76,78]

Em termos de duração, o diazepam assegura efeito mais prolongado, mas à custa do risco de sedação excessiva e maior potencial de acumulação. Já o midazolam apresenta um tempo de semivida mais curto, permitindo melhor titulação, mas podendo requerer administração repetida. [61,62]

4.2. Farmacodinâmica

A farmacodinâmica das benzodiazepinas baseia-se na modulação alostérica positiva do recetor GABA-A. Tanto o diazepam como o midazolam partilham este mecanismo essencial, mas diferem em aspetos como a afinidade, a seletividade e a forma como estas propriedades se traduzem clinicamente. [61,76] Essas diferenças ajudam a explicar as variações observadas nos seus perfis de eficácia e segurança. [61,62]

4.2.1. Diazepam

O diazepam apresenta elevada afinidade pelo sítio benzodiazepínico e atua de forma potente sobre várias subunidades do recetor GABA-A.[86] Essa ausência de seletividade está na base da sua eficácia robusta como anticonvulsivante, mas também explica os efeitos colaterais mais relevantes, como a sedação profunda e a depressão psicomotora. [53] Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por uma

potência anticonvulsivante elevada, capaz de suprimir eficazmente a crise após absorção adequada. Os seus efeitos sedativos e amnésicos são marcados, sobretudo devido à ação predominante nas subunidades α1. Apresenta ainda uma duração prolongada, relacionada com a sua elevada lipofilia e com a presença de metabolitos ativos, o que permite manter efeito anticonvulsivante durante várias horas. [61,62] No entanto, uma das suas principais limitações práticas é a rápida redistribuição para os tecidos periféricos, que pode favorecer a recorrência precoce das crises, mesmo na presença de metabolitos ativos, justificando assim a necessidade de administrações repetidas em intervalos relativamente curtos. [61,62,86]

4.2.2. **Midazolam**

O midazolam também atua através da modulação do recetor GABA-A, mas apresenta algumas particularidades que o distinguem do diazepam. [78,86] A sua afinidade pelo sítio benzodiazepínico é elevada, semelhante ou mesmo superior, o que contribui para um início de ação rápido. Mostra ainda uma seletividade relativa, com interações preferenciais nas subunidades α2 e α3, associadas sobretudo a efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes, e menor impacto sobre a subunidade α1, ligada a uma sedação profunda. [76,78] A elevada lipofilia em pH fisiológico favorece a sua rápida penetração no sistema nervoso central, garantindo um início de efeito quase imediato. Contudo, a ausência de metabolitos ativos clinicamente relevantes faz com que a sua duração seja mais curta, embora previsível. Do ponto de vista clínico, o midazolam demonstra eficácia anticonvulsivante comparável à do diazepam, mas com menor risco de sedação prolongada ou acumulação, o que lhe confere uma vantagem especial em populações pediátricas e em contextos onde pode ser necessária a administração repetida. [72,78,86]

4.2.3. **Comparação entre moléculas**

O diazepam distingue-se pela sua elevada eficácia no controlo das crises epiléticas, mas o seu uso está associado a algumas limitações importantes, como o risco de sedação prolongada e de desenvolvimento de tolerância com administrações repetidas. Apresenta ainda a desvantagem da rápida redistribuição para os tecidos periféricos, o que pode favorecer a recorrência precoce das crises mesmo quando metabolitos ativos permanecem no organismo. [61,62,86]

O midazolam, por outro lado, oferece um perfil farmacológico mais favorável em diversos aspetos. O seu início de ação é mais rápido e previsível, característica fundamental em contextos de emergência. A duração mais curta, associada à ausência de metabolitos ativos clinicamente relevantes, reduz o risco de acumulação e de efeitos adversos prolongados, o que se traduz num

melhor perfil de segurança, sobretudo em situações que requerem administrações repetidas ou em populações vulneráveis, como é o caso da população pediátrica. [76,77,78] Apesar destas diferenças, ambos os fármacos partilham um ponto crítico em comum, como o risco de depressão respiratória quando utilizados em doses elevadas ou em associação com outros depressores do sistema nervoso central. Por essa razão, a sua administração deve ser sempre acompanhada de vigilância cuidadosa por parte dos cuidadores e dos profissionais de saúde, garantindo não apenas a eficácia terapêutica, mas também a segurança do doente. [64,65,72]

4.3. Estudos comparativos entre fármacos

A comparação entre o diazepam em solução retal e o midazolam em solução bucal tem sido amplamente investigada, sobretudo em idade pediátrica, onde a necessidade de intervenções rápidas e eficazes assume particular relevância no contexto extra-hospitalar.[43,44] A evidência acumulada ao longo das últimas duas décadas tem vindo a demonstrar que o midazolam bucal não só é pelo menos tão eficaz quanto o diazepam retal, como em vários cenários apresenta vantagens claras.[44,45]

Entre os estudos clínicos mais relevantes destacam-se ensaios que confirmaram a não inferioridade e, em alguns casos, a superioridade do midazolam. No ensaio multicêntrico de McIntyre, envolvendo 219 crianças com crises convulsivas prolongadas, o midazolam bucal mostrou-se significativamente mais eficaz na cessação das crises (56% versus 27% com diazepam, $p<0,0001$), com um tempo médio até cessação de aproximadamente 8 minutos, comparado com 15 minutos para o diazepam.[47] De forma semelhante, um estudo conduzido em crianças com malária cerebral e convulsões prolongadas mostrou que o midazolam, quer administrado por via bucal quer intranasal, foi tão eficaz quanto o diazepam na cessação das crises, mas distinguiu-se pelo início de ação mais rápido, com uma média de apenas 3 minutos, em contraste com os 7 minutos observados com o diazepam. [48] Mais tarde, uma investigação realizada na Índia, que incluiu 141 crianças, reforçou estas conclusões ao demonstrar uma taxa de cessação de crises de 75% com o uso de midazolam, face a 59% com diazepam. Além disso, os cuidadores relataram uma experiência de administração muito mais favorável, com 88% a considerar o midazolam de fácil utilização, contra apenas 39% no caso do diazepam. [49]

Estas conclusões foram reforçadas por revisões sistemáticas e meta-análises. A meta-análise publicada por McMullan em 2010, que incluiu 774 doentes de diferentes ensaios clínicos, concluiu que o midazolam administrado por via bucal, intranasal ou intramuscular é pelo menos tão eficaz quanto o diazepam retal, apresentando uma taxa global de cessação de crises de 70% versus 64% com diazepam. Além disso, verificou-se uma redução significativa no tempo médio até à resolução

da convulsão (cerca de 8 minutos com midazolam face a 15 minutos com diazepam) e uma aceitação claramente superior por parte de cuidadores e profissionais de saúde, que relataram maior facilidade de administração em 79% dos casos com midazolam contra 43% com diazepam. [50]
A Cochrane Review de Brigo et al. (2015) confirmou eficácia igual ou superior do midazolam bucal e intranasal, com perfil de segurança semelhante. [51] Mais recentemente, publicações de caráter narrativo e de atualização clínica, como as de Sutter et al. (2023) e Alford & Wheless (2024), não introduziram novos ensaios comparativos, mas reuniram a evidência acumulada e contextualizaram-na na prática clínica atual. Estes trabalhos destacam a consistência dos resultados obtidos em diferentes populações e reforçam a integração do midazolam bucal como fármaco de primeira escolha no tratamento extra-hospitalar das crises prolongadas, alinhando-se com as recomendações internacionais mais recentes. [52,53]
No que respeita às recomendações internacionais, as principais entidades convergem na mesma orientação: o NICE (2022, atualizado em 2024), a International League Against Epilepsy (ILAE), a American Epilepsy Society (AES, 2016) e a Sociedade Portuguesa de Pediatria (2020) reconhecem o midazolam bucal como a opção preferencial em ambiente comunitário, reservando o diazepam retal para situações em que o midazolam não esteja disponível ou seja de difícil acesso.[54,57]
A evidência atual aponta de forma consistente para uma superioridade do midazolam bucal face ao diazepam retal. Com uma taxa de eficácia anticonvulsivante equivalente ou superior, oferecendo início de ação mais rápido, apresentando maior previsibilidade farmacocinética e destaca-se pela aceitação social e facilidade de administração, aspetos determinantes em contexto extra-hospitalar. O diazepam retal, apesar das suas limitações, mantém relevância em alguns contextos específicos, nomeadamente quando o midazolam não está acessível ou em situações onde uma duração de ação mais longa pode ser benéfica.[44,49]
Em termos de segurança, tanto o diazepam como o midazolam apresentam riscos comuns, sobretudo sedação e depressão respiratória, mas os estudos clínicos reportam uma baixa frequência de eventos graves quando usados nas doses recomendadas. [50,51] Nos ensaios que compararam ambas as opções em crises convulsivas prolongadas, o diazepam associou-se mais frequentemente a episódios de sedação excessiva e sonolência prolongada, enquanto o midazolam mostrou um perfil mais previsível e uma recuperação mais rápida. [49,51] Além disso, a administração bucal de midazolam foi considerada mais aceitável por cuidadores e profissionais, reduzindo erros de administração e potenciando a segurança global do tratamento.[53,55]

5. Conclusão

A comparação entre diazepam retal e midazolam bucal demonstra a evolução das opções terapêuticas no controlo das crises convulsivas prolongadas. O diazepam, pioneiro no tratamento

extra-hospitalar, revelou eficácia, mas apresenta limitações relevantes: estigma social, absorção variável e difícil utilização em público. O midazolam bucal, ao contrário, combina início rápido de ação, administração simples, maior previsibilidade e melhor aceitação por doentes e cuidadores, tornando-se a opção preferencial em muitos contextos.

Ainda assim, a escolha deve ser individualizada, considerando fatores como a duração mais prolongada do diazepam ou a disponibilidade imediata das formulações. Cabe ao farmacêutico comunitário assegurar não só a dispensa segura, mas também a formação dos cuidadores, explicando a técnica correta de administração, regras de conservação e conduta em caso de recorrência das crises.

Assim, esta análise não é apenas académica: traduz o impacto real que a farmacologia aplicada e a intervenção farmacêutica têm na segurança e qualidade de vida do doente epilético.

TEMA 2 – LISDEXANFETAMINA VERSUS METILFENIDATO NO TRATAMENTO DO TDAH

1. Introdução

O Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é uma das condições neuropsiquiátricas mais estudadas e ainda assim uma das mais desafiantes na prática clínica. Estima-se que afete entre 5 a 7% das crianças e cerca de 3% dos adultos, impactando não apenas o desempenho académico e profissional, mas também a autoestima, as relações interpessoais e obviamente, a qualidade de vida. A nível fisiológico, sabe-se hoje que o TDAH está fortemente associado a alterações nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, sobretudo no córtex pré-frontal e nos circuitos frontoestriatais, estruturas que se apresentam como fundamentais para a regulação da atenção e da impulsividade. [124,126,127]

Embora as estratégias psicossociais desempenhem um papel relevante no controlo dos sintomas, a farmacoterapia mantém-se como a intervenção de primeira linha nos quadros de gravidade moderada a elevada, de acordo com as recomendações da American Psychiatric Association (APA), do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e da European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS)**.** Dentro do arsenal terapêutico, os psicoestimulantes assumem um papel central, uma vez que aumentam a disponibilidade de dopamina e noradrenalina em circuitos cerebrais específicos, favorecendo a autorregulação e a capacidade de atenção. Apesar de à primeira vista poder parecer paradoxal utilizar fármacos estimulantes numa condição caracterizada por hiperatividade, estes medicamentos melhoram a função inibitória e reduzem a impulsividade, contribuindo para restaurar o equilíbrio funcional dos circuitos neuronais envolvidos.[97,98,122] O metilfenidato consolidou-se, ao longo das últimas décadas, como o fármaco mais prescrito para o

tratamento do TDAH, apresentando eficácia comprovada em diferentes faixas etárias. Todavia, as formulações de curta duração implicam múltiplas administrações ao longo do dia, o que pode comprometer a adesão e aumentar a estigmatização do tratamento. Paralelamente, o seu perfil farmacológico associa-se a risco de uso indevido, fatores que estimularam o desenvolvimento de alternativas terapêuticas. Neste contexto, destaca-se a lisdexanfetamina, um pró-fármaco da dextroanfetamina, concebido para proporcionar maior previsibilidade na resposta clínica, ação prolongada e menor potencial de abuso. [106,109] Assim, o presente trabalho centra-se na comparação entre metilfenidato e lisdexanfetamina, duas opções de primeira linha no tratamento do TDAH, analisando aspetos cruciais como farmacocinética, adesão terapêutica, perfil de segurança e aceitabilidade.[93,134]

2. Bases neurobiológicas e fisiopatologia do TDAH

O Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é hoje entendido como uma perturbação do neurodesenvolvimento, em que se observam alterações funcionais e estruturais em circuitos neuronais específicos. Entre eles, destacam-se os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, fundamentais para a regulação da atenção, do controlo executivo e do comportamento motor. [123,124] Estes sistemas estão também envolvidos em processos do dia-a-dia, como a memória de trabalho, a capacidade de inibir respostas inadequadas, a motivação e a adaptação a estímulos relevantes. Não é por acaso, portanto, que estudos de neuroimagem, farmacologia e genética mostrem de forma consistente que, em pessoas com TDAH, há uma disfunção marcada da neurotransmissão catecolaminérgica, sobretudo no córtex pré-frontal e nas vias frontoestriatais. [125,129] Na prática, isto significa que regiões como o córtex pré-frontal dorsolateral, essencial para o planeamento e a memória de trabalho, e o córtex orbitofrontal, ligado à avaliação de recompensas e ao controlo da impulsividade, funcionam de forma menos eficiente. Essa hipoatividade, visível em exames como a fMRI, ajuda a explicar os défices de atenção e autorregulação observados clinicamente. [129,130] Também o estriado, incluindo estruturas como o caudado e o putâmen, mostra alterações estruturais e funcionais. [128] Estas regiões integram circuitos corticoestriatais que suportam o controlo motor e a aprendizagem dependente de recompensas. Quando não funcionam bem, tornam mais difícil suprimir respostas automáticas, contribuindo para a hiperatividade motora típica do TDAH. [127,128,129]

Se olharmos sintoma a sintoma, esta disfunção neurobiológica torna-se clara, a desatenção resulta da baixa atividade dopaminérgica e noradrenérgica no córtex pré-frontal, o que compromete a atenção sustentada e seletiva, aumentando a suscetibilidade a distrações. Já a hiperatividade reflete uma regulação insuficiente dos circuitos motores subcorticais, sobretudo no putâmen,

associada a menor modulação noradrenérgica do locus coeruleus. A impulsividade, por sua vez, surge de falhas nos mecanismos inibitórios do córtex orbitofrontal e nas suas conexões com o núcleo accumbens, traduzindo-se em decisões precipitadas, interrupções sociais e baixa tolerância à frustração. [123,128]

É importante sublinhar que o TDAH não é uma entidade homogénea e que a diversidade de manifestações clínicas também tem uma forte base genética. Polimorfismos em genes como o do transportador de dopamina (DAT1), o recetor de dopamina D4 (DRD4) e o transportador de noradrenalina (NET1) aumentam a vulnerabilidade individual e explicam parte da variabilidade clínica. [125,126] Por isso, hoje compreende-se o TDAH como uma condição multifatorial, na qual diferentes padrões de disfunção sináptica e de circuitos neuronais produzem perfis sintomáticos distintos. Este conhecimento reforça a importância de abordagens terapêuticas individualizadas, que considerem não apenas a sintomatologia, mas também o perfil funcional e neurobiológico de cada doente. [91,93,96]

3. Metilfenidato e lisdexanfetamina no tratamento da TADH

Os psicoestimulantes constituem a base do tratamento farmacológico do Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e representam a primeira linha terapêutica em diferentes grupos etários, incluindo crianças, adolescentes e adultos, conforme estabelecido por entidades de referência como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), a American Psychiatric Association (APA) e a European Network on Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS). [89,92,94] A evidência acumulada ao longo de mais de cinco décadas confirma a sua eficácia, com estudos a reportarem taxas de resposta clínica entre 70 e 80%, traduzidas na redução significativa dos sintomas nucleares de desatenção, hiperatividade e impulsividade. [96,99,101]

O uso de estimulantes no tratamento do TDAH remonta a 1937, quando Charles Bradley descreveu melhorias comportamentais e académicas em crianças após a administração de anfetaminas. [113] Nas décadas seguintes, o metilfenidato consolidou-se como o fármaco de escolha, sobretudo devido ao seu perfil farmacológico mais seletivo e a um risco cardiovascular relativamente reduzido face a outros estimulantes [114,115]. A sua disponibilidade em formulações de libertação imediata e prolongada contribuiu para que se tornasse o medicamento mais prescrito a nível mundial para esta perturbação. [136,137]

Mais recentemente, a introdução da lisdexanfetamina, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2007 e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2013, representou um marco importante no arsenal terapêutico. Este fármaco, desenvolvido sob a forma de pró-fármaco da dextroanfetamina, apresenta vantagens clínicas e sociais relevantes,

nomeadamente a menor suscetibilidade ao uso indevido e uma duração de ação prolongada e estável, aspetos particularmente valorizados em adolescentes e adultos. [106,108,110,112]

Do ponto de vista neuroquímico, ambos os medicamentos atuam aumentando a disponibilidade de dopamina e noradrenalina em regiões-chave como o córtex pré-frontal e o estriado, estruturas fundamentais para os processos de atenção, controlo executivo e regulação emocional [123,124,127]. O metilfenidato exerce a sua ação sobretudo pela inibição da recaptação de catecolaminas através do bloqueio dos transportadores de dopamina e noradrenalina. Já a lisdexanfetamina, após conversão enzimática em dextroanfetamina ativa, não só inibe a recaptação, como também promove a libertação vesicular e o transporte reverso de dopamina e noradrenalina, resultando num aumento mais robusto e sustentado da neurotransmissão catecolaminérgica. [112,113]

As principais diretrizes internacionais, incluindo o NICE, a APA, a Canadian ADHD Practice Guidelines e a Sociedade Portuguesa de Pediatria, recomendam o metilfenidato como terapêutica de primeira linha em crianças e adolescentes.[99,101] O seu papel de referência é sustentado por um vasto corpo de ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos de seguimento a longo prazo, os quais demonstram de forma consistente melhorias não apenas nos sintomas do TDAH, mas também no funcionamento académico, social e familiar. [103,104]

Já a lisdexanfetamina foi concebida com o objetivo de superar algumas limitações associadas a outros estimulantes. A sua estrutura resulta da ligação covalente entre a dextroanfetamina e o aminoácido lisina, o que confere inatividade farmacológica até à hidrólise enzimática no sangue. Este processo gradual garante uma farmacocinética previsível, praticamente independente da via de administração, e reduz a ocorrência do efeito euforizante típico de formulações de libertação imediata. [106,109,111,112] Como consequência, o fármaco oferece um efeito terapêutico contínuo ao longo do dia, maior comodidade posológica e melhor adesão terapêutica, enquanto diminui substancialmente a atratividade para o uso recreativo ou abuso. [117,118]

Assim, tanto o metilfenidato como a lisdexanfetamina se destacam pela sua robusta eficácia clínica e segurança, constituindo atualmente os principais pilares farmacológicos no tratamento do TDAH.

3.1. Farmacocinética

O metilfenidato apresenta absorção rápida após administração oral, embora a sua biodisponibilidade absoluta seja relativamente baixa, rondando os 30%, devido ao metabolismo de primeira passagem hepática. [99] No compartimento plasmático, estabelece uma ligação moderada a proteínas (10 a 33%) e apresenta volume de distribuição entre 2 e 8 L/kg, assegurando uma boa penetração no sistema nervoso central. A biotransformação ocorre sobretudo pela ação da enzima carboxilesterase-1 (CES1), originando o ácido ritalínico, um metabolito farmacologicamente inativo, o que reduz a probabilidade de acumulação significativa. [99] A

eliminação é predominantemente renal, com cerca de 80% excretado sob a forma de metabolitos. A semivida plasmática do metilfenidato de libertação imediata situa-se entre 2 e 3 horas, justificando administrações múltiplas ao longo do dia, enquanto as formulações de libertação modificada prolongam o efeito terapêutico para 8 a 12 horas. [99,136,137] Importa salientar que a atividade da CES1 é influenciada por polimorfismos genéticos, o que pode justificar variações interindividuais na resposta clínica e na tolerabilidade. [126]

A lisdexanfetamina, por sua vez, é caracterizada por uma absorção oral quase completa, com biodisponibilidade superior a 95%, e não sofre metabolismo hepático de primeira passagem.[112] A sua conversão em dextroanfetamina ativa ocorre principalmente nos eritrócitos, através de hidrólise enzimática, num processo relativamente lento e previsível. Como consequência, o início da ação clínica verifica-se geralmente entre 1 e 2 horas após a administração, ligeiramente mais tardio do que o observado com o metilfenidato de libertação imediata, mas associado a uma duração de efeito mais estável e prolongada. [112] Este perfil farmacocinético traduz-se numa ação terapêutica que se estende por 12 a 14 horas, permitindo a comodidade de uma única toma diária. A semivida plasmática da lisdexanfetamina enquanto pró-fármaco é de cerca de 1 hora, enquanto a da dextroanfetamina ativa se situa entre 10 e 13 horas. Tal como o metilfenidato, a eliminação é essencialmente renal, sob a forma de dextroanfetamina e metabolitos inativos. Além disso, a absorção não sofre alterações clinicamente relevantes com a ingestão alimentar, o que contribui para uma maior previsibilidade da resposta terapêutica. [106,108,110]

3.2. Farmacodinâmica

O metilfenidato atua predominantemente como um inibidor potente dos transportadores de dopamina e de noradrenalina, bloqueando a recaptação destes neurotransmissores e aumentando a sua disponibilidade sináptica, em especial no córtex pré-frontal e no estriado. [114,115] Ao contrário das anfetaminas, não promove a libertação ativa de neurotransmissores, limitando-se a potenciar a sua acumulação extracelular. Este aumento da dopamina e da noradrenalina contribui para melhorar a razão sinal-ruído neuronal, potenciando a eficiência das redes pré-frontais e traduzindo-se clinicamente em maior atenção sustentada, redução da impulsividade e diminuição da hiperatividade motora. [115] Estudos de tomografia por emissão de positrões demonstraram que doses terapêuticas de metilfenidato ocupam cerca de 50 a 70% dos transportadores de dopamina no estriado, percentagem considerada ótima para eficácia clínica sem um risco excessivo de efeitos adversos. [122,123]

A dextroanfetamina libertada a partir da lisdexanfetamina apresenta um perfil farmacodinâmico mais abrangente, atuando por múltiplos mecanismos complementares. Tal como o metilfenidato,

inibe a recaptação de dopamina e noradrenalina através do bloqueio dos transportadores de dopamina e noradrenalina, contudo, distingue-se por promover adicionalmente a libertação ativa de catecolaminas das vesículas sinápticas através da interação com o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2).[113] Para além disso, induz o transporte reverso notransportador de dopamina, aumentando de forma sustentada a concentração extracelular de dopamina. [112,113] Estes mecanismos resultam num incremento mais robusto e prolongado da neurotransmissão catecolaminérgica no córtex pré-frontal, o que se associa a melhorias significativas em funções executivas, motivação, capacidade de atenção e controlo da impulsividade. [106,108,110]

3.3. Eficácia clínica e segurança

A eficácia dos psicoestimulantes no tratamento do TDAH encontra-se amplamente demonstrada, embora as recomendações clínicas possam variar em função da idade do doente e do contexto geográfico.

Entre os fármacos disponíveis, o metilfenidato e a lisdexanfetamina assumem especial relevância, representando atualmente os pilares do tratamento farmacológico desta perturbação.

A evidência relativa ao metilfenidato é particularmente robusta. A revisão sistemática Cochrane conduzida por Storebø e a sua equipa (2015), que incluiu 185 ensaios, documentou uma redução média de 9,6 pontos na escala ADHD-RS-IV em comparação com placebo, confirmando a sua eficácia global, apesar da heterogeneidade dos estudos analisados. [99] Em formulações de libertação prolongada, Mark Stein relatou reduções médias de 13 a 15 pontos após oito semanas, evidenciando o benefício de perfis farmacocinéticos mais estáveis. [136]

O estudo MTA (Multimodal Treatment of ADHD Study), um dos ensaios mais influentes da área, demonstrou que aproximadamente 56% das crianças tratadas com metilfenidato atingiram resposta clínica significativa, com melhorias não apenas nos sintomas nucleares, mas também no funcionamento académico e comportamental.[101] Estes resultados, replicados em ensaios posteriores e meta-análises, sustentam a posição do metilfenidato como primeira escolha terapêutica em crianças e adolescentes nas principais guidelines internacionais. [90,91,93]

Em termos de segurança, os efeitos adversos mais frequentemente descritos incluem redução do apetite, insónia, cefaleias e dor abdominal, geralmente de intensidade ligeira a moderada e dependentes da dose. Embora raros, eventos cardiovasculares (como por exemplo taquicardia e aumento da pressão arterial) requerem monitorização regular, sobretudo em doentes com antecedentes pessoais ou familiares de doença cardíaca. [99,103]

A lisdexanfetamina apresenta igualmente eficácia clínica significativa, documentada em múltiplos ensaios randomizados controlados. Biederman e a sua equipa (2007) reportaram reduções médias de 18 a 24 pontos na escala ADHD-RS-IV, com taxas de resposta em torno de 74% em crianças,

contrastando com apenas 18% no grupo placebo. [106] Estes resultados foram confirmados em estudos posteriores em adolescentes (por Robert Findling, 2011) e adultos (por Lenard Adler, 2008), reforçando a consistência da resposta em diferentes faixas etárias. [108,109,110]

Um aspeto distintivo da lisdexanfetamina é a duração prolongada de ação. A equipa de Wigal (2009) demonstrou que os efeitos terapêuticos se mantêm até 13 horas após a administração, o que facilita a adesão posológica e garante cobertura sintomática ao longo do dia, reduzindo flutuações no desempenho académico e social. [108]

Os dados de segurança mostram que os efeitos adversos mais comuns incluem insónia, perda de apetite, boca seca e irritabilidade. A taxa de descontinuação devido a reações adversas é ligeiramente superior à observada com o metilfenidato (7,1% versus 4,8%), mas permanece aceitável no contexto clínico.[103] É de salientar que, enquanto pró-fármaco, a lisdexanfetamina apresenta menor risco de uso indevido em comparação com anfetaminas de ação imediata, constituindo uma vantagem adicional em termos de segurança pública e clínica. [117,118]

A meta-análise em rede de Cortese (2018), que incluiu mais de 133 ensaios envolvendo cerca de 14000 participantes, concluiu que os derivados de anfetamina, incluindo a lisdexanfetamina, exibem uma magnitude de efeito superior em medidas clínicas (SMD -0,79) quando comparados ao metilfenidato (SMD -0,56). Contudo, em avaliações realizadas por professores, o metilfenidato apresentou efeitos mais consistentes (SMD -0,82).[103] Esta discrepância pode refletir diferenças de contexto na observação dos sintomas, reforçando a necessidade de avaliação multimodal em ambiente clínico.

Apesar da eficácia demonstrada, importa sublinhar que a maioria dos ensaios possui duração relativamente curta (entre 4 a 12 semanas), o que limita a extrapolação sobre efeitos a longo prazo, nomeadamente no crescimento, saúde cardiovascular e integração social. Estudos observacionais e de seguimento prolongado sugerem segurança global favorável [135], mas persistem lacunas na literatura quanto ao impacto destes fármacos ao longo da vida adulta, justificando a necessidade de investigação contínua.

4. Perspetivas futuras

Apesar dos avanços significativos no tratamento farmacológico do TDAH com psicoestimulantes, permanece evidente a necessidade de estratégias mais refinadas que permitam maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos. A investigação atual tem-se concentrado em duas áreas principais como o desenvolvimento de novos alvos farmacológicos, e a crescente aposta na individualização terapêutica.

No domínio dos novos alvos, destacam-se os agonistas seletivos dopaminérgicos e noradrenérgicos, concebidos para modular de forma mais precisa os circuitos neuronais implicados no TDAH, reduzindo a probabilidade de efeitos indesejados relacionados com a estimulação inespecífica. [139,140] Paralelamente, os moduladores glutamatérgicos têm emergido como uma linha promissora, dada a crescente evidência do envolvimento do glutamato nos processos de atenção, memória e impulsividade. [103,139] Estes compostos poderão vir a complementar ou mesmo substituir as terapêuticas tradicionais em subgrupos específicos de doentes. [142,143]

Contudo, a inovação na ciência não se limita a novos fármacos. O avanço da farmacogenómica e da medicina abre caminho a uma abordagem terapêutica verdadeiramente individualizada e estudos têm demonstrado que variações genéticas em transportadores de dopamina, recetores dopaminérgicos (DRD4, DRD5) e enzimas metabolizadoras como o CYP2D6 influenciam a resposta e tolerabilidade aos psicoestimulantes. [100,143] A incorporação de testes farmacogenómicos no processo clínico poderá, no futuro, orientar a escolha entre metilfenidato, lisdexanfetamina ou alternativas não-estimulantes, aumentando a probabilidade de sucesso terapêutico desde o início do tratamento.

Para além dos biomarcadores moleculares, a individualização deverá também considerar os perfis neurocognitivos e os contextos sociofamiliares dos doentes. Crianças expostas a ambientes de elevado stress familiar, ou adultos com comorbilidades psiquiátricas, podem beneficiar de regimes terapêuticos diferenciados, que integrem farmacoterapia, psicoterapia e intervenções sociais. [140,142]

Este modelo integrativo reforça a visão de que o TDAH é uma condição heterogénea, cuja abordagem eficaz exige mais do que a prescrição de um único fármaco. Assim, as perspetivas futuras apontam para um paradigma de tratamento mais sofisticado, baseado em novos alvos moleculares e numa medicina cada vez mais personalizada. O objetivo final será transformar a eficácia demonstrada em ensaios clínicos numa resposta terapêutica sustentável, adaptada à singularidade de cada indivíduo.

5. Conclusão

O tratamento farmacológico do TDAH tem evoluído de forma significativa, colocando os psicoestimulantes como a intervenção de primeira linha em todas as faixas etárias. Entre estes, o metilfenidato continua a ser a opção mais prescrita, sustentado por décadas de evidência científica sólida e pela diversidade de formulações disponíveis, que permitem ajustar o tratamento às necessidades e rotinas do doente. A lisdexanfetamina por sua vez, surgiu como uma alternativa relevante, distinguindo-se pela sua farmacocinética mais previsível, pela cobertura sintomática prolongada e pelo menor potencial de abuso, características especialmente vantajosas em adolescentes, adultos e em contextos de maior vulnerabilidade.

Ambos os fármacos demonstram não apenas eficácia consistente na redução dos sintomas nucleares do TDAH, mas também impacto positivo na funcionalidade global, refletindo-se em ganhos académicos, sociais e de qualidade de vida. A escolha entre metilfenidato e lisdexanfetamina deve ser sempre individualizada, considerando fatores como idade, gravidade clínica, comorbilidades, risco de abuso e preferências do doente ou da família, reforçando a importância de uma abordagem centrada na pessoa.

Neste processo, o farmacêutico comunitário assume um papel determinante, não só no apoio à adesão e na monitorização da segurança, mas também na educação das famílias e na articulação com a restante equipa de saúde. A sua intervenção próxima e contínua contribui para otimizar resultados terapêuticos e reduzir riscos associados ao tratamento.

Apesar dos avanços, subsistem desafios importantes, como a escassez de estudos longitudinais que clarifiquem os efeitos a longo prazo, nomeadamente no crescimento infantil e no impacto funcional na vida adulta. A investigação futura terá de responder a estas questões, bem como explorar marcadores clínicos ou biológicos que permitam personalizar ainda mais a terapêutica.

Conclusão global

Terminado o meu percurso enquanto estudante de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, considero o estágio curricular uma das etapas mais marcantes e enriquecedoras de todo o curso. Foi na Farmácia Barreiros que tive a oportunidade de compreender verdadeiramente o papel do farmacêutico comunitário e de vivenciar de forma direta a responsabilidade e a proximidade que esta profissão implica no contacto diário com a comunidade.

Durante o estágio, pude perceber que a essência da profissão vai muito além da simples dispensa de medicamentos. O farmacêutico é, acima de tudo, um profissional de saúde centrado na pessoa, seja utente, cuidador ou qualquer indivíduo que procure orientação, conforto ou esclarecimento. Esta dimensão humana, que tantas vezes passa despercebida, revelou-se um dos aspetos mais inspiradores da prática farmacêutica.

A experiência na Farmácia Barreiros, uma farmácia comunitária de grande dimensão e elevada afluência, proporcionou-me contacto com diferentes áreas de atuação, desde a gestão e logística do medicamento até ao aconselhamento clínico personalizado. Tive também oportunidade de compreender o impacto do farmacêutico na promoção da saúde pública, através de ações concretas como rastreios, educação para a saúde e orientação sobre o uso seguro e racional dos medicamentos.

Ao longo dos meses de estágio, aprendi a importância da escuta ativa ao balcão, da empatia e da adaptação da linguagem às necessidades de cada utente. Estas competências comunicacionais mostraram-se tão relevantes quanto o conhecimento técnico, pois permitem transformar cada interação numa verdadeira oportunidade de cuidado e educação em saúde.

Outro aspeto que marcou esta experiência foi a necessidade constante de atualização científica. A farmácia comunitária é um ambiente em permanente evolução, onde surgem diariamente novos fármacos, suplementos e orientações terapêuticas. Assim, a pesquisa e a formação contínua foram fundamentais para sustentar as atividades que desenvolvi e para garantir que o meu aconselhamento se baseava sempre em evidência científica sólida.

A realização das atividades e temas incluídos neste relatório permitiu-me integrar a teoria na prática, reforçando a importância da intervenção farmacêutica na prevenção, tratamento e promoção da saúde. Cada trabalho representou um exercício de análise crítica e de responsabilidade profissional, e todos contribuíram para o desenvolvimento do meu raciocínio clínico e científico.

Em suma, considero que o estágio na Farmácia Barreiros foi determinante para a minha formação enquanto futuro farmacêutico. Deu-me uma visão realista e abrangente da prática profissional, consolidou os meus conhecimentos e, sobretudo, reforçou a minha convicção de que o

farmacêutico é um elemento essencial no sistema de saúde, não apenas pelo seu saber técnico, mas pela sua capacidade de escutar, orientar e cuidar das pessoas.

Bibliografia

1. Barnes PJ. Corticosteroides: os fármacos a superar. Eur J Pharmacol. 2006.
2. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mecanismos envolvidos nos efeitos adversos dos glucocorticoides. Pharmacol Ther. 2002.
3. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Insuficiência adrenal. Lancet. 2014.
4. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Insuficiência adrenal induzida por corticosteroides: revisão sistemática e meta-análise. Revista de Endocrinologia Clínica e Metabolismo. 2015.
5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W. Diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal primária: Norma de Prática Clínica da Endocrine Society. Revista de Endocrinologia Clínica e Metabolismo. 2016.
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Aprova o Estatuto do Medicamento. Diário da República n.º 167/2006.
7. Monge Chacón AG, Wang C, Waqar D, Syeda SA, Kumar R, Meghana DR. Uso prolongado de glucocorticoides orais e risco de insuficiência adrenal: revisão abrangente da literatura. Cureus. 2023.
8. Alfaedi S, Kubbara MF, Alaithan AA, Alhudhaif HM, Al Abdullah AA, Sahool HM, et al. Ameaças ocultas da terapêutica prolongada com corticosteroides na densidade óssea. Cureus. 2024.
9. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Exposição prolongada a corticosteroides sistémicos: revisão sistemática da literatura. Revista de Terapêutica Clínica. 2017.
10. Mills E, Devendra S. Hiperglicemia induzida por corticosteroides em cuidados primários. London J Prim Care (Abingdon). 2015.
11. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M. Definição de condições onde o tratamento prolongado com glucocorticoides apresenta nível aceitável de risco para facilitar a implementação de recomendações existentes. 2016.
12. StatPearls Contributors. Efeitos adversos dos corticosteroides. Acedido em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. Godbout K, Suehs CM. Consenso de peritos sobre o desmame de corticosteroides orais no tratamento da asma. Am J Respir Crit Care Med. 2020.
14. Revista Indiana de Endocrinologia e Metabolismo. O desmame dos glucocorticoides: guia prático para o clínico. Indian J Endocrinol Metab. 2024.
15. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiologia da osteoporose induzida por corticosteroides: meta-análise. Osteoporos Int. 2002.

16. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-análise: melatonina no tratamento dos distúrbios primários do sono. PLoS One. 2013.
17. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M. Eficácia da melatonina de libertação prolongada em doentes com insónia entre os 55–80 anos: qualidade do sono e alerta diurno. Curr Med Res Opin. 2007.
18. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonina na prevenção e tratamento do jet lag. Cochrane Database Syst Rev. 2002.
19. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T. Eficácia e segurança a longo prazo da melatonina de libertação prolongada em crianças com perturbação do espetro do autismo. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018.
20. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. Segurança da melatonina em humanos. Clin Drug Investig. 2016.
21. Pandi-Perumal SR, Bahammam AS, Brown GM, Spence DW, Bharti VK, Kaur C. Defesa antioxidante da melatonina: implicações terapêuticas no envelhecimento e nos processos neurodegenerativos. Neurotox Res. 2013.
22. Dyall SC. Ácidos gordos ómega-3 de cadeia longa e o cérebro: revisão dos efeitos independentes e partilhados de EPA, DPA e DHA. Front Aging Neurosci. 2015;7:52.
23. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A. Efeitos benéficos do ácido docosa-hexaenoico (DHA) na cognição e declínio cognitivo associado à idade. Alzheimers Dement. 2010;6(6):456–464.
24. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Conteúdo plasmático de DHA e risco de demência e doença de Alzheimer. Arch Neurol. 2006;63(11):1545–1550.
25. Martins JG. O EPA, mas não o DHA, parece ser responsável pela eficácia da suplementação de ácidos gordos ómega-3 em depressão: meta-análise de ensaios clínicos randomizados. J Am Coll Nutr. 2009;28(5):525–542.
26. Bloch MH, Qawasmi A. Suplementação com ácidos gordos ómega-3 no tratamento de crianças com sintomatologia de TDAH: revisão sistemática e meta-análise. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(10):991–1000.
27. Painel da EFSA sobre Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias (NDA). Parecer científico sobre o nível máximo tolerável de ingestão de EPA, DHA e DPA. EFSA Journal. 2012;10(7):2815.
28. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Diário da República, 1.ª série — N.º 120 — 23 de junho de 2015.

29. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. O magnésio na prevenção e terapêutica. Nutrients. 2015;7(9):8199–226.
30. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Melhoria da aprendizagem e da memória através do aumento do magnésio cerebral. Neuron. 2010;65(2):165–77.
31. Abumaria N, Yin B, Zhang L, et al. Efeitos do aumento do magnésio cerebral no condicionamento do medo, extinção e plasticidade sináptica. J Neurosci. 2011;31(42):14871–81.
32. Liu G, Weinger JG, Lu ZL, Xue F, Sadeghpour S. Eficácia e segurança do MMFS-01, um potenciador da densidade sináptica, no défice cognitivo em adultos idosos: ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. J Alzheimers Dis. 2016;49(4):971–90.
33. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnésio e envelhecimento. Curr Pharm Des. 2010;16(7):832–9.
34. Ranade VV, Somberg JC. Biodisponibilidade e farmacocinética do magnésio após administração de sais de magnésio em humanos. Am J Ther. 2001;8(5):345–57.
35. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. Aprova o regime jurídico aplicável aos suplementos alimentares. Diário da República n.º 118/2015.
36. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. Revisão das bases fisiopatológicas locais da progressão de feridas por queimadura. J Burn Care Res. 2010.
37. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Infeções em feridas por queimadura: estado atual. World J Surg.1998.
38. Wasiak J, Cleland H, Campbell F. Pensos para queimaduras superficiais e de espessura parcial. Cochrane Database Syst Rev. 2013.
39. Heyneman A, Hoeksema H, Vandekerckhove D, Pirayesh A, Monstrey S. O papel da sulfadiazina de prata no tratamento conservador de queimaduras de espessura parcial: revisão sistemática. Burns. 2016.
40. Atiyeh BS, El-Musa KA, Dham R. Qualidade da cicatriz e restauro da função de barreira fisiológica após pensos húmidos e húmido-expostos. Dermatol Surg. 2003.
41. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbilidade e mortalidade de infeções da corrente sanguínea em doentes com queimaduras graves. Am J Crit Care. 2010.
42. Associação Americana de Queimaduras. Normas de prática para o tratamento de queimaduras. J Burn Care Res. 2016.

43. Organização Mundial da Saúde (OMS). Epilepsia: um imperativo de saúde pública. Genebra: OMS; 2019. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative
44. Organização Mundial da Saúde (OMS). Epilepsia: factos essenciais. Genebra: OMS; atualizado a 20 de junho de 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy
45. Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE). Definição e classificação do estado de mal epiléptico – Relatório do Grupo de Trabalho da ILAE. Epilepsia.
46. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalência da epilepsia – uma visão geral da literatura. Neuroepidemiology. 2014.
47. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D. Normas para estudos epidemiológicos e vigilância da epilepsia. Epilepsia. 2011.
48. Sociedade Portuguesa de Pediatria; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria. Orientações de consenso para o tratamento do estado de mal epiléptico pediátrico. Diretrizes atualizadas em outubro de 2020.
49. Gomes D, Pimentel J, Bentes C, Aguiar de Sousa D, Antunes AP, Alvarez A, Silva ZC, et al. Protocolo de consenso para o tratamento do estado de mal epiléptico super-refratário. Acta Méd Port. 2018.
50. Infarmed — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Missão e atribuições institucionais.Lisboa: Infarmed; atualizado em 2023.
51. Ordem dos Médicos. Benzodiazepinas iniciadas na urgência ou durante o internamento hospitalar – recomenda-se avaliação cuidadosa e plano de redução antes da alta. Choosing Wisely Portugal; Ordem dos Médicos.
52. Estado de Mal Epiléptico. In: Tratado de Clínica Pediátrica, capítulo de emergência e urgência. Inclui esquemas posológicos portugueses (diazepam retal, midazolam intramuscular/intranasal/bucal).
53. Carvalho FF. Benzodiazepinas: riscos associados aos padrões de consumo em Portugal. Dissertação de Mestrado Integrado. Universidade de Lisboa.
54. O consumo de benzodiazepinas em Portugal: preocupação clínica e forense. Dissertação. Universidade de Coimbra; Estudo Geral.
55. Prescrição de benzodiazepinas e outros sedativos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo de 2013 a 2020.
56. Epilepsia refratária. Informação sobre centros de referência em epilepsia em Portugal e estatísticas (5% dos doentes, ~3000 casos). Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental.

57. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. Protocolos de sedação e monitorização em estado de mal epiléptico e estado de mal epiléptico refratário. Rev Port Med Int. 2011.
58. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Segurança e eficácia do midazolam bucal versus diazepam retal no tratamento de crises epilépticas de emergência em crianças: ensaio clínico randomizado e controlado. Lancet. 2005.
59. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke SG, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparação entre midazolam bucal e diazepam retal no tratamento de crises prolongadas em crianças ugandesas: ensaio clínico randomizado. Pediatrics. 2008.
60. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK. Comparação entre midazolam bucal e diazepam retal no tratamento agudo das crises epilépticas. Clin Pediatr (Phila). 2005.
61. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam no tratamento do estado de mal epiléptico em crianças e jovens adultos: meta-análise. Acad Emerg Med. 2010.
62. Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Eficácia e segurança do midazolam bucal versus diazepam retal no tratamento de crises epilépticas agudas: revisão sistemática com meta-análise. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
63. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Eficácia do midazolam bucal versus diazepam retal em crises epilépticas infantis agudas. Epilepsia. 2011.
64. Instituto Nacional para a Excelência em Saúde e Cuidados (NICE). Epilepsias em crianças, jovens e adultos: diagnóstico e tratamento. Guia NICE NG217. Londres: NICE; 2022 [atualizado 2024].
65. American Epilepsy Society. Tratamento do estado de mal epiléptico convulsivo: recomendações do Grupo de Trabalho da Epilepsy Foundation. Epilepsy Curr.
66. Agência Europeia do Medicamento (EMA). Buccolam (midazolam, solução oromucosa) – Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR). EMA; 2011 [atualizado 2024].
67. Electronic Medicines Compendium (emc). Buccolam 10 mg solução oromucosa – Resumo das Características do Medicamento (RCM). Reino Unido.
68. Autoridade Reguladora dos Produtos de Saúde (HPRA). Stesolid Solução Retal (diazepam) – Resumo das Características do Medicamento. Dublin; atualizado 2024.
69. Medsafe. Stesolid Rectal Tubes (diazepam) – Ficha Técnica. Autoridade Neozelandesa de Segurança de Medicamentos e Dispositivos Médicos; atualizado 2023.
70. Bucks Formulary. Orientações sobre o uso do midazolam bucal em crianças e adultos. Serviço de Saúde do Buckinghamshire; 2025. Disponível em: https://www.bucksformulary.nhs.uk.

71. McMullan J, Goyal M, Clark T. O tempo é cérebro: controlo agudo de crises repetitivas e estado de mal epiléptico. J Clin Med. 2021.
72. Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Gestão do estado de mal epiléptico: atualizações recentes. Ther Adv Neurol Disord. 2023.
73. Nature Clinical Practice Neurology. Crises em crianças: midazolam bucal mais eficaz que diazepam retal. Nat Clin Pract Neurol. 2005.
74. BestBETs. Midazolam bucal vs diazepam retal no tratamento de crises epilépticas agudas. Manchester: Best Evidence Topics; 2020.
75. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Midazolam intranasal versus diazepam retal em crises epilépticas infantis agudas: ensaio clínico randomizado e controlado. Pediatr Neurol. 2006.
76. Alford EL, Wheless JW. Midazolam intranasal e bucal na gestão de crises epilépticas agudas. Pediatr Neurol. 2024.
77. Brigo F, Bragazzi NL, Trinka E. Preferências dos cuidadores entre midazolam bucal e diazepam retal: estudo transversal. Seizure. 2022.
78. Adis Drug Evaluation. Midazolam oromucoso: revisão da sua utilização em doentes pediátricos com crises convulsivas agudas prolongadas. Pediatr Drugs. 2012.
79. Xu YY, Lam JKW, Wong ICK, Iessa N. Benefícios do midazolam bucal em doentes pediátricos. Hospital Pharmacy Europe. 2012 Nov 23.
80. Ueda T, Nishiyama M, Yamaguchi H, Soma K, Ishida Y. Eficácia e segurança do midazolam bucal em crises epilépticas fora do hospital: experiência clínica em contexto real (Japão, 2021–2023). PubMed. 2024.
81. Yoshinaga H, Benitez A, Takeda S, Fournier M, Kugler AR. Estudo de fase 3, aberto, sobre a eficácia, segurança e farmacocinética do midazolam bucal no tratamento do estado de mal epiléptico em crianças japonesas. PubMed. 2021.
82. Au C, Branco R, Tasker R. Protocolos de gestão do estado de mal epiléptico no serviço de urgência pediátrica: revisão sistemática. J Pediatr (Jornal de Pediatria). 2017.
83. Zhuang X, Wang X, Wang J. Farmacocinética comparativa e biodisponibilidade das formulações intranasal e retal de midazolam em relação à administração bucal em coelhos. RSC Adv. 2015.
84. Wang H, Huang J, Yang S, Zhang XF, Yang X, Cui C. Biodisponibilidade e segurança de um novo spray nasal de midazolam altamente concentrado em comparação com o midazolam bucal e intravenoso em voluntários chineses saudáveis. Neurology and Therapy. 2022.
85. Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H. Midazolam bucal no tratamento de crises prolongadas em crianças.Brain Dev. 2002.

86. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C. Benzodiazepinas na gestão de crises e estado de mal epiléptico: revisão das vias de administração, farmacocinética, eficácia e tolerabilidade. CNS Drugs. 2022.
87. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparação do midazolam intranasal com o diazepam intravenoso no tratamento de crises febris em crianças: estudo prospetivo randomizado. BMJ. 2020.
88. Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Internacional de Doenças, 11.ª Revisão (CID-11). Genebra: OMS; 2019.
89. Associação Americana de Psiquiatria (APA). Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5.ª Edição, Revisão de Texto (DSM-5-TR). Washington DC: APA; 2022.
90. Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE). Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção: diagnóstico e gestão. Guia NICE NG87. Londres: NICE; 2018.
91. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C. Diretriz clínica para o diagnóstico, avaliação e tratamento do TDAH em crianças e adolescentes. Pediatrics. 2019.
92. Rede Europeia de Perturbações Hipercinéticas (EUNETHYDIS). Declaração de consenso sobre o diagnóstico e tratamento do TDAH. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010.
93. Sociedade Portuguesa de Pediatria. Orientações sobre diagnóstico e tratamento do TDAH. Rev Port Pediatr. 2017.
94. Aliança Canadiana de Recursos sobre TDAH (CADDRA). Linhas de Orientação Canadenses para a Prática Clínica do TDAH. 4.ª ed. Toronto: CADDRA; 2018.
95. Barkley RA. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção: Manual de Diagnóstico e Tratamento. 4.ª ed. Nova Iorque: Guilford Press; 2015.
96. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D. Declaração de Consenso Internacional da Federação Mundial de TDAH: 208 conclusões baseadas em evidência sobre o transtorno. Neurosci Biobehav Rev. 2021.
97. Cortese S. Tratamento farmacológico da perturbação de hiperatividade e défice de atenção. N Engl J Med. 2020.
98. Volkow ND, Swanson JM. Prática clínica: TDAH em adultos. N Engl J Med. 2013.
99. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E. Metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH. Cochrane Database Syst Rev. 2015.
100. Faraone SV, Glatt SJ. Comparação da eficácia dos medicamentos para TDAH em adultos através de meta-análise de tamanhos de efeito. J Clin Psychiatry. 2010.

101. MTA Cooperative Group. Ensaio clínico randomizado de 14 meses sobre estratégias de tratamento do TDAH.Arch Gen Psychiatry. 1999.
102. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM. Acompanhamento de 3 anos do estudo MTA. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007.
103. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Eficácia e tolerabilidade comparativa dos medicamentos para TDAH em crianças, adolescentes e adultos: revisão sistemática e meta-análise em rede. Lancet Psychiatry. 2018.
104. Faraone SV, Buitelaar J. Comparação da eficácia dos estimulantes para o TDAH em crianças e adolescentes através de meta-análise. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010.
105. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, et al. Segurança e eficácia a longo prazo das formulações de libertação prolongada de sais mistos de anfetaminas em adultos com TDAH. CNS Spectr. 2005.
106. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y. Eficácia da lisdexanfetamina dimesilato em adultos com TDAH: ensaio clínico randomizado e controlado. Biol Psychiatry. 2007.
107. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M. Eficácia da lisdexanfetamina ao longo do dia em crianças e adolescentes com TDAH. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2014.
108. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC. Eficácia e segurança da lisdexanfetamina em crianças com TDAH: ensaio clínico randomizado e controlado. J Atten Disord. 2009.
109. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH. Estudo duplamente cego e controlado por placebo da lisdexanfetamina em adultos com TDAH. J Clin Psychiatry. 2008.
110. Findling RL, Childress AC, Krishnan S. Eficácia da lisdexanfetamina em adolescentes com TDAH: estudo randomizado e duplamente cego. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011.
111. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P. Medicamentos de ação prolongada para perturbações hipercinéticas: revisão sistemática e guia europeu de tratamento. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006.
112. Krishnan S, Zhang Y, Biederman J. Lisdexanfetamina dimesilato: pró-fármaco, exposição à anfetamina e duração da eficácia. Curr Med Res Opin. 2008.
113. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Anfetamina, passado e presente – perspetiva farmacológica e clínica. J Psychopharmacol. 2013.
114. Kuczenski R, Segal DS. Efeitos do metilfenidato na dopamina, serotonina e noradrenalina extracelulares: comparação com a anfetamina. J Neurochem. 1997.
115. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Doses terapêuticas de metilfenidato oral aumentam significativamente a dopamina extracelular no cérebro humano. J Neurosci. 2001.
116. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, et al. Comparação cruzada e duplamente cega entre metilfenidato e anfetamina em TDAH. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006.

117. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al. Uso indevido e desvio de estimulantes prescritos para TDAH. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008.
118. Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA). Uso indevido de estimulantes prescritos. NIH; 2021.
119. Goodman DW, Thase ME, Lasser RA. Segurança a longo prazo da lisdexanfetamina em adultos com TDAH.CNS Spectr. 2010.
120. Biederman J, Fried R, Hammerness P. Efeitos da lisdexanfetamina dimesilato sobre a função executiva em adultos com TDAH. J Atten Disord. 2012.
121. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ. Eficácia e segurança da lisdexanfetamina em adolescentes: ensaio clínico controlado. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013.
122. Pliszka SR. Neuropsicofarmacologia da perturbação de hiperatividade e défice de atenção. Biol Psychiatry. 2005.
123. Arnsten AF. A neurobiologia emergente do TDAH: o papel crucial do córtex pré-frontal associativo. J Pediatr. 2009.
124. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. Os papéis da dopamina e noradrenalina na fisiopatologia e tratamento do TDAH. Biol Psychiatry. 2011.
125. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Estudos de genes candidatos no TDAH: revisão meta-analítica. Hum Genet. 2009.
126. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE. Genética molecular do TDAH. Biol Psychiatry. 2005.
127. Rubia K. Neuroimagem na perturbação de hiperatividade e défice de atenção: estado atual e implicações clínicas.Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018.
128. Castellanos FX, Proal E. Sistemas cerebrais em larga escala no TDAH: para além do modelo pré-frontal–estriatal. Trends Cogn Sci. 2012.
129. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C. Rumo a uma neurociência de sistemas do TDAH: meta-análise de estudos de fMRI. Am J Psychiatry. 2012.
130. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W. A perturbação de hiperatividade e défice de atenção caracteriza-se por um atraso na maturação cortical. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007.
131. Biederman J, Petty CR, Evans M. Quão persistente é o TDAH? Estudo controlado de acompanhamento de 10 anos em rapazes com TDAH. Psychiatry Res. 2010.
132. Wilens TE, Spencer TJ. Compreender a perturbação de hiperatividade e défice de atenção da infância à idade adulta. Postgrad Med. 2010.
133. Faraone SV, Rostain AL, Blader J. Revisão para profissionais: desregulação emocional no TDAH – implicações para o reconhecimento clínico e tratamento. J Child Psychol Psychiatry. 2019.

134. American Psychiatric Association (APA). Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção no Adulto: guia de prática clínica. Washington DC: American Psychiatric Association; 2021.
135. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM. O estudo MTA aos 8 anos: acompanhamento prospetivo de crianças tratadas para TDAH. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009.
136. Stein MA, Waldman ID, Charney E. Resposta à dose de metilfenidato no TDAH: ensaio clínico randomizado e duplamente cego. Pediatrics. 1996.
137. Swanson JM, Wigal TL, Wigal SB. Comparação entre formulações de metilfenidato de libertação prolongada administradas uma vez por dia em crianças com TDAH. Pediatrics. 2024.
138. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Lisdexanfetamina dimesilato e sais mistos de anfetamina de libertação prolongada em crianças com TDAH: estudos clínicos randomizados e controlados (ensaios pivotais e estudos em sala de aula simulada). 2017.
139. Chang JP, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Ácidos gordos ómega-3 polinsaturados em jovens com TDAH: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos e estudos biológicos. Neuropsychopharmacology. 2022;47(4):801–15.
140. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Melguizo Castro MS, Stein MA, Brinkman WB. Preditores farmacogenéticos da resposta à dose de metilfenidato na perturbação de hiperatividade e défice de atenção. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(11):1129–39.
141. Myer NM, Boland JR, Faraone SV. Preditores farmacogenéticos da eficácia do metilfenidato no TDAH infantil.Mol Psychiatry. 2018;23(9):1929–36.
142. Coghill DR, Banaschewski T, Soutullo C, Cottingham MG, Zuddas A. Revisão sistemática da qualidade de vida e resultados funcionais em estudos randomizados e controlados por placebo com medicamentos para o TDAH. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(11):1283–307.
143. Instituto Nacional para a Excelência em Saúde e Cuidados (NICE). Perturbação de hiperatividade e défice de atenção: diagnóstico e tratamento. Orientação Clínica NG87. Londres: NICE; 2018.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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