

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Gomes Alves

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Gomes Alves

Hospital Trofa Saúde Braga Centro

(10/03- 2/05)

Farmácia Braga

(05/05- 09/09)

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Margarida Costa

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Helena Carvalho

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 14 de outubro de 2025

Mariana Gomes Alves

Resumo

Os últimos anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culminaram no estágio de seis meses, durante o qual tive a oportunidade de integrar dois contextos distintos da prática farmacêutica, um na vertente de farmácia hospitalar e outro na vertente de farmácia comunitária.

Paralelamente, elaborei um relatório de estágio, o qual está dividido em duas partes. A parte 1 está dividida em duas secções: a secção A, que se refere ao estágio em farmácia hospitalar e, a secção B relativa ao estágio em farmácia comunitária. Nestas duas secções é feita uma contextualização do local de estágio, apresentado o cronograma das tarefas realizadas ao longo do mesmo e, as atividades pertinentes desenvolvidas nos diferentes contextos.

As atividades desenvolvidas na secção A incluem a utilização do flumazenilo usado em contexto de emergência no internamento, a avaliação de uma alternativa terapêutica à insulina lispro e, por último, a validação de uma prescrição de sinvastatina.

Na secção B, as atividades descritas passam pela intervenção farmacêutica no aconselhamento sobre proteção solar pediátrica, orientação sobre suplementação de magnésio e o uso de citisiniclina para a cessação tabágica.

A parte 2 do relatório engloba a apresentação de dois temas em contexto de farmácia comunitária. O primeiro tema aborda os agonistas do recetor GLP-1 e os seus efeitos a longo prazo, desenvolvendo o seu mecanismo de ação, evidências clínicas e considerações de segurança do seu uso *off-label*. O segundo tema aborda as terapêuticas emergentes para o tratamento da psoríase, explorando a sua etiologia, os diferentes tipos da patologia e, contemplando tanto os tratamentos já padronizados como as abordagens mais recentes.

Em síntese, o presente relatório apresenta o percurso realizado durante todo o estágio curricular, descrevendo as atividades desenvolvidas, as competências adquiridas e o conhecimento aplicado, tratando-se estes de elementos essenciais para exercer, futuramente, a profissão farmacêutica.

Agradecimentos

“Um dos presentes mais bonitos do mundo é o encorajamento. Quando alguém nos incentiva, ajuda-nos a ultrapassar um limite que poderia nunca ser superado só por nós.”

John O'Donohue

Aos meus pais, o meu mais profundo agradecimento por todo o apoio, paciência e incentivo ao longo deste percurso. Obrigada por nunca me deixarem desistir, mesmo quando os obstáculos pareciam intransponíveis, e por me ensinarem que, com trabalho e determinação, tudo se torna possível.

À minha querida avó, cuja presença se reflete em cada conquista e em cada passo alcançado. O amor que me deixou continua a iluminar o meu caminho.

Aos amigos que nunca me permitiram desistir e cujo apoio constante tornou cada desafio mais fácil de ultrapassar.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, expresso a minha sincera gratidão pela formação de excelência e pelas inúmeras oportunidades que me proporcionou ao longo destes anos, contribuindo para o meu crescimento académico e pessoal.

À Professora Doutora Beatriz Quinaz, manifesto o meu mais profundo agradecimento pela orientação rigorosa, disponibilidade constante e incentivo ao longo deste processo, sobretudo nesta última fase.

À Dra. Ana Margarida Costa, agradeço a orientação durante o meu estágio em Farmácia Hospitalar, pelo profissionalismo, partilha de conhecimento e acompanhamento atento, que tanto contribuíram para a minha aprendizagem.

À Dra. Helena Carvalho, deixo um especial agradecimento pela supervisão durante o meu estágio em Farmácia Comunitária, pela dedicação e disponibilidade em transmitir toda a sua experiência e sabedoria.

Finalmente, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero agradecimento.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos.....	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	viii
Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A - Farmácia Hospitalar.....	1
1.A.1 - Contextualização do estágio curricular	1
1.A.2 - Cronograma e sua explicação.....	2
1.A.3 - Exemplo de Atividades Desenvolvidas	4
Atividade 1 : Flumazenilo usado em contexto de emergência no internamento	4
Atividade 2 : Alternativa terapêutica à insulina lispro	6
Atividade 3: Validação de uma prescrição de Sinvastatina	8
SECÇÃO B - Farmácia Comunitária	10
1.B.1 - Contextualização do estágio curricular	10
1.B.2 - Cronograma e a sua explicação.....	11
1.B.3 - Exemplo de Atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Aconselhamento farmacêutico em fotoproteção pediátrica	12
Atividade 2: Suplementação de magnésio como estratégia para combater o cansaço	14
Atividade 3: Uso da citisiniclina para a cessação tabágica.....	17
PARTE 2 - Temas de Desenvolvimento.....	19
2.1 - Agonistas do recetor GLP-1: Implicações longo prazo	19
2.2 - Tratamento da Psoríase: Novas Terapêuticas	29
Conclusão global	42
Bibliografia.....	43

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação do GLP-1, adaptada de ^[63]	21
Figura 2 - Estrutura do semaglutido, adaptada de ^[73]	23
Figura 3 - Estrutura da tirzepatida, adaptada de ^[78]	24
Figura 4 - Comparação da histologia da pele normal com pele psoriática, adaptado de ^[98]	31
Figura 5 - Mecanismo fisiopatológico da psoríase, adaptado de ^[105]	31
Figura 6 - Psoríase vulgar e sinal de auspitz, retirado de ^[108]	32
Figura 7 - Psoríase gutata, retirado de ^[108]	33
Figura 8 - Psoríase inversa, retirado de ^[108]	33
Figura 9 - Forma de psoríase pustular, retirado de ^[108]	33
Figura 10 - Forma de psoríase ungueal retirado de ^[108]	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2 - Análogos de insulina de ação rápida ^[16-18]	7
Tabela 3 - Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia comunitária	11
Tabela 4 - Formas de magnésio ^[41-44]	16
Tabela 5 - Regime de tratamento da citisiniclina ^[54]	18
Tabela 6 - Agonistas do recetor GLP-1 ^[68-71]	22

Índice de Anexos

Anexo 1 - Apresentação sobre a suplementação de magnésio.....	57
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADM - Assistência na Doença aos Militares

ADSE - Assistência na Doença aos Servidores Civis do Estado

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

BEP - Benzodiazepinas, Estupefacientes e Psicotrópicos

LASA - “*Look Alike, Sound Alike*”

GABA - A - Ácido gama-aminobutírico do tipo A

FDA - Food And Drug Administration

DMT2 - Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4 - Dipeptidil peptidase IV

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

GIP - Polipeptídeo insulínico dependente de glicose

GLP-1 - Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

UV - Radiação ultravioleta

PASI - Índice de Gravidade da Psoríase

JAK - Janus quinases

Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1.A.1. Contextualização do estágio curricular

Durante os meses de março e abril, realizei o meu estágio em farmácia hospitalar no Hospital Privado Braga Centro, tendo como orientadora a Dr^a. Ana Margarida Rocha da Costa, diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Este hospital localiza-se na Rua do Raio, nº 165, no centro de Braga, o que facilita o acesso a todos os utentes, aproximando assim, os cuidados de saúde à população. Este hospital está inserido no Grupo Trofa Saúde, constituído por vários hospitais que se encontram espalhados pelo país. Todos os hospitais são coordenados pela farmácia central, localizada no Hospital Central em Bonfim, acoplando este várias funções, como a distribuição de medicação, preparação de manipulados (soluções tópicas) e ainda a preparação de quimioterápicos. Este hospital é uma unidade multidisciplinar que disponibiliza diversos serviços de diagnóstico, como análises clínicas e imagiologia, e serviços complementares, como medicina dentária, nutrição, medicina do sono e fisioterapia. Este hospital compreende diversas especialidades, tais como: urologia, ortopedia, ginecologia e dermatologia. Conta ainda com um bloco operatório com duas salas de cirurgia programada.

No âmbito dos cuidados prestados, o hospital detém dois internamentos de medicina interna, um destina-se a doentes que se encontravam no hospital de Braga, e que por meio do protocolo estabelecido com este encontram-se no Hospital Privado Braga Centro, os restantes utentes possuem seguros privados ou subsistemas como ADM (Assistência na Doença aos Militares), ou ADSE (Assistência na Doença aos Servidores Civis do Estado). Os serviços farmacêuticos hospitalares encontram-se localizados no piso -1 do hospital, sendo que este serviço se encontra aberto das 9 às 18 horas em dias úteis estando encerrado ao fim de semana. Quando não se encontra em funcionamento, os profissionais de saúde podem fazer o levantamento de medicamentos, sendo que para isso têm de estar acompanhados por um funcionário da manutenção ou por outro profissional de saúde.

A farmácia do Hospital encontra-se equipada com um computador que permite o acesso ao programa THOM, este permite a validação de prescrições e gerar os mapas necessários para a preparação terapêutica da unidose. Para o fracionamento dos medicamentos e a preparação da unidose, existe uma mesa de trabalho para garantir a eficiência e segurança de todo o processo. Além disso, a farmácia dispõe de um frigorífico específico para a

conservação dos medicamentos que exigem condições de temperatura específicas e ainda um armário onde se encontram armazenados os produtos inflamáveis.

1.A.2. Cronograma e sua explicação

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas tarefas realizadas no serviço farmacêutico do hospital. Inicialmente, pude observar a realização das mesmas e, de forma gradual, passei a integrá-las com maior autonomia. As tarefas realizadas encontram-se na tabela 1 bem como o período em que decorreram.

Tabela 1 - Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar

ATIVIDADES	MÊS	
	JANEIRO	FEVEREIRO
Verificação do “Registo de Levantamento de Medicação” e respetivo débito		
Validação de Prescrições Médicas		
Preparação da DIDDU		
Pedidos dos serviços e de outras unidades do grupo		
Fracionamento e reembalamento de medicamentos		
Gestão do circuito de medicamentos sujeitos a controlo especial (BEP, gases medicinais e hemoderivados)		
Monitorização das temperaturas e humidade		
Receção e verificação de citotóxicos		

Legenda: DIDDU - (Distribuição Individual Diária em Dose Unitária); BEP - (Benzodiazepinas, Estupefacientes e Psicotrópicos)

Relativamente, à primeira tarefa apresentada, esta consiste na verificação do “Registo de Levantamento de Medicação”, uma atividade realizada diariamente, sendo uma das primeiras tarefas a serem executadas. O registo deve ser efetuado num documento próprio, para que, posteriormente, o farmacêutico responsável, possa proceder ao débito do medicamento e/ou produto farmacêutico na conta do doente, ou efetuar a respetiva transferência para o serviço de destino, regularizando assim o *stock*.

A validação das prescrições constitui o primeiro passo deste processo. Esta etapa considera o motivo de admissão do utente, o seu historial clínico e as observações clínicas registadas pelos diferentes profissionais de saúde (médicos e enfermeiros), com o objetivo

de garantir a segurança do utente. Após a validação, são elaborados os mapas da unidose que contêm o esquema posológico de cada utente. De seguida, realiza-se a preparação das malas da unidose, sendo que cada utente possui uma gaveta individual, devidamente identificada, contendo a medicação necessária por um período de 24 horas. As malas de unidose são entregues nos respetivos serviços de internamento por volta das 14 horas.

A preparação da DIDDU varia consoante o serviço hospitalar. No serviço de internamento com doentes crónicos, dado que a medicação é geralmente habitual, esta tarefa pode ser antecipada, realizando-se apenas as eventuais alterações nas respetivas prescrições. Já nos serviços de medicina interna e de cirurgia esta é feita diariamente.

É importante salientar que, durante a preparação da DIDDU, deve-se ter extremo cuidado com o nome do medicamento e a sua dosagem, devido aos medicamentos “LASA” (*Look Alike, Sound Alike*). Este tipo de medicamentos apresenta nomes semelhantes ou diferentes dosagens, o que aumenta o risco de erro. Por esse motivo, é crucial que o farmacêutico esteja particularmente atento, de forma a garantir a segurança do processo e evitar erros graves na preparação da DIDDU.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na gestão do circuito dos gases medicinais, assegurando o correto registo e atualização correta da informação, em conformidade com as normas em vigor. Este processo garante não apenas a rastreabilidade dos lotes, promovendo a segurança dos utentes, como também permite uma gestão eficiente das quantidades disponíveis, evitando ruturas de stock.

No que diz respeito aos hemoderivados, estes estão igualmente sujeitos a normas específicas que regulam o seu circuito, desde a requisição até à distribuição e administração, sendo o processo devidamente registado por diversos profissionais de saúde.

No que se refere à dispensa de benzodiazepinas, estupefacientes e substâncias psicotrópicas, estes medicamentos estão sujeitos a um circuito especial, que exige um controlo rigoroso. Este procedimento é obrigatório e deve ser realizado pelos profissionais envolvidos no processo, nomeadamente o médico, o enfermeiro responsável pela administração e o farmacêutico responsável pela distribuição. Estes fármacos são armazenados em cofres devidamente identificados, localizados na farmácia do hospital, bem como nos serviços de urgência e internamento, de forma a garantir um controlo rigoroso do *stock*.

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, deve ser realizada, semanalmente, a monitorização das temperaturas e da humidade relativa tanto das salas

como dos frigoríficos do serviço farmacêutico hospitalar e das unidades de internamento. A temperatura das salas deve ser inferior a 25 °C, enquanto a dos frigoríficos deve situar-se entre os 2 e 8 °C. A humidade relativa do ambiente deve ser inferior a 60%. Sempre que forem identificados valores fora dos limites estabelecidos, estes devem ser justificados de forma adequada pelo farmacêutico responsável.

Às segundas-feiras realizam-se tratamentos de quimioterapia. O farmacêutico é responsável pela receção dos citotóxicos enviados pela Farmácia Central, garantindo a conformidade da entrega. Após a validação, os fármacos são encaminhados para a sala de tratamento.

1.A.3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Flumazenilo usado em contexto de emergência no internamento

Contextualização

Durante o estágio, tive a oportunidade de presenciar uma situação clínica envolvendo uma utente extremamente prostrada. Apresentava um nível de consciência reduzido e uma resposta inadequada aos estímulos: não reagia a estímulos táteis ou verbais e mostrava-se pouco reativa a estímulos dolorosos. Perante a suspeita de sobredosagem por benzodiazepinas, considerou-se essencial a administração de flumazenilo, com o objetivo de reverter os efeitos sedativos e restaurar a função neurológica da utente.

Desenvolvimento

Em Portugal, a gravidade das doenças mentais pode ser evidenciada pelo aumento da utilização de fármacos ansiolíticos. ^[1,2] Apesar de o INFARMED ter registado um decréscimo na utilização de benzodiazepinas, nos últimos anos, estes fármacos continuam a representar uma preocupação em termos de saúde pública, devido aos riscos associados ao uso prolongado e à dependência que podem causar. ^[2]

As benzodiazepinas constituem uma das classes de fármacos mais prescritas, devido ao seu efeito depressor sobre o sistema nervoso central. Estes são frequentemente indicados no tratamento de perturbações de ansiedade, ataques de pânico e distúrbios do sono. ^[3,5]

Devido ao seu carácter lipofílico, as benzodiazepinas atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, exercendo o seu efeito sedativo através da ligação aos recetores do ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A), os principais recetores inibitórios do sistema nervoso central. Atuam como moduladores alostéricos positivos destes recetores, potenciando a ação inibitória endógena do neurotransmissor GABA, ao aumentar a frequência de abertura do canal de cloreto (Cl⁻) na presença de GABA. Este mecanismo

resulta, clinicamente, em efeitos sedativos, ansiolíticos, amnésicos e anticonvulsivantes. [4,5]

O flumazenilo, uma imidazobenzodiazepina, foi o primeiro antagonista das benzodiazepinas aprovado para uso clínico.^[6] Trata-se de um antagonista competitivo dos recetores benzodiazepínicos localizados no sistema nervoso central. ^[6,7] Ao ligar-se a esses recetores, o flumazenilo impede a ligação das benzodiazepinas, bloqueando a sua ação, neutralizando, desta forma, os efeitos hipnótico-sedativos das mesmas, contribuindo para a recuperação do nível de consciência. ^[6-8]

Este fármaco é amplamente utilizado no tratamento de sobredosagens por benzodiazepinas, sendo capaz de reverter, de forma eficaz os efeitos sedativos exercidos sobre o sistema nervoso central. De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), o flumazenilo pode também ser administrado para reverter a anestesia geral induzida por benzodiazepinas, tanto em adultos como em crianças. Para além das indicações aprovadas pela FDA, apresenta ainda utilizações *Off-Label*, nomeadamente no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica. ^[7,9]

A administração do flumazenilo deve ser feita exclusivamente por via intravenosa, podendo ser diluído em soluções de dextrose a 5%, soro fisiológico ou ringer lactato, desde que a solução seja utilizada no prazo máximo de 24 horas após a diluição. O esquema posológico varia consoante o objetivo clínico, sendo recomendada uma dose inicial de 0,3 mg. Caso o nível de consciência não seja restabelecido, podem ser administradas doses adicionais de 0,1 mg a cada minuto, até um máximo de 2 mg. Tanto a dose como a velocidade de administração devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica do paciente, sendo necessária monitorização contínua para minimizar o risco de eventos adversos, como convulsões. ^[10]

Conclusão

No caso em questão, a utente foi encaminhada para o Hospital de Braga, em conformidade com o protocolo estabelecido, garantido a qualidade e continuidade dos cuidados prestados.

Considerando o quadro clínico observado, o tratamento com flumazenilo, no contexto de emergência, revelou-se crucial para a reversão dos efeitos das benzodiazepinas, assegurando uma resposta rápida e eficaz, que permitiu a recuperação do estado de consciência da utente.

Tendo em conta que o uso das benzodiazepinas continua a ser elevado, torna-se fundamental promover uma prescrição mais consciente e assegurar o acompanhamento regular dos utentes.

Atividade 2: Alternativa terapêutica à insulina lispro

Contextualização

Em contexto hospitalar surgem, ocasionalmente situações que requerem a intervenção rápida dos serviços farmacêuticos, de modo a assegurar a qualidade dos cuidados prestados aos utentes. Nesse âmbito, foi solicitada a intervenção destes serviços para verificar a disponibilidade de uma insulina lispro. Perante a indisponibilidade do fármaco, foi requerido aconselhamento relativamente a uma alternativa terapêutica, de forma a garantir a continuidade do controlo glicémico e a manutenção dos cuidados adequados à paciente.

Desenvolvimento

O controlo rigoroso da glicemia é fundamental na gestão de pacientes diabéticos, pois permite prevenir o aparecimento de complicações agudas e crónicas. As complicações crónicas podem ser classificadas em microvasculares e macrovasculares. Entre as microvasculares incluem-se a retinopatia, a nefropatia, e a neuropatia diabética. Já as macrovasculares abrangem doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronária (associada ao enfarte agudo do miocárdio), o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica. No que diz respeito às complicações agudas, destaca-se a cetoacidose diabética. ^[11,12]

A insulina lispro é um análogo da insulina humana de ação rápida, geralmente administrada pouco tempo antes das refeições ou, quando necessário, após estas. O seu início de ação ocorre aproximadamente 15 minutos após a administração, atingindo o pico de ação entre 30 e 90 minutos, com duração de ação de aproximadamente 5 horas.^[13] É utilizada no tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 e, em determinadas situações, também em pacientes com diabetes tipo 2. Nestes últimos, o controlo da glicemia pode ser alcançado com insulinas de ação prolongada, sendo em alguns casos necessária a associação de insulinas de ação rápida para um controlo pós-prandial mais eficaz.^[13,14]

Este fármaco apresenta uma estrutura semelhante à insulina humana, mas com modificações que permitem uma absorção mais rápida para a circulação sistémica. Na insulina humana, os aminoácidos lisina e prolina ocupam as posições B28 e B29, respetivamente. Na insulina lispro, estas posições estão invertidas: a prolina ocupa a

posição B28 e a lisina a posição B29. Essa alteração reduz a estabilidade dos hexâmeros, facilitando a sua dissociação em dímeros e monômeros permitindo uma absorção mais rápida em comparação com a insulina humana.^[14]

A insulina lispro liga-se ao recetor de insulina, presente em células do tecido muscular e em células do tecido adiposo. Este recetor é composto por quatro subunidades: duas alfa e duas betas. A ligação da insulina às subunidades alfa ativa a tirosina-quinase das subunidades beta, desencadeando a autofosforilação do recetor e a fosforilação de proteínas intracelulares, incluindo os substratos IRS-1 e IRS-2. Estes eventos ativam uma cascata de sinalização, culminando na ativação da via PI3K/Akt. Esta via de sinalização promove a deslocação dos transportadores GLUT4 até à membrana celular, facilitando a entrada de glicose nas células musculares e adiposas, contribuindo para o controlo glicémico pós-prandial.^[13,15]

Face à indisponibilidade da insulina lispro, outros análogos de insulina de ação rápida podem ser considerados como alternativas terapêuticas. Entre estes, destacam-se a insulina aspártico e a insulina glulisina, que apresentam características farmacocinéticas semelhantes às da insulina lispro, incluindo início de ação rápido, pico de concentração plasmática precoce e duração relativamente curta, como podemos observar na tabela seguinte:

Tabela 2 - Análogos de insulina de ação rápida^[16-18]

Análogos da Insulina	Início da Ação	Tempo para C_{máx}.	Duração de ação
Insulina aspártico	Até 5 min	30-90 min	3-5horas
Insulina lispro	5-15 min	30-120 min	3-5horas
Insulina glulisina	10-20 min	30-60 min	3-5horas

Conclusão

A presente atividade evidenciou a importância de uma resposta célere e eficaz por parte dos serviços farmacêuticos face à indisponibilidade de fármacos essenciais, como a insulina lispro. A comparação entre diferentes insulinas revelou a existência de alternativas terapêuticas viáveis, tais como a insulina aspártico e a insulina glulisina, cujos perfis farmacológicos são semelhantes, permitindo garantir a continuidade do controlo glicémico. Esta situação reforça a relevância do papel do farmacêutico na resposta a

situações clínicas imprevisíveis, sublinhando a importância do conhecimento científico. Neste contexto, torna-se essencial que os profissionais dos serviços farmacêuticos desenvolvam competências que suportem a tomada de decisão informada, contribuindo de forma ativa para uma gestão terapêutica eficaz e adaptada à realidade hospitalar.

Atividade 3: Validação de uma prescrição de sinvastatina

Contextualização

O farmacêutico desempenha um papel crucial na validação de prescrições médicas, assegurando a segurança e eficácia do tratamento de cada utente. Durante o processo de validação, é responsabilidade do farmacêutico identificar possíveis interações e contraindicações medicamentosas, mas também erros relacionados com a posologia ou com o horário de administração dos medicamentos. Neste caso, foi identificada uma prescrição da sinvastatina com indicação para administração durante o período diurno, o que pode comprometer a eficácia terapêutica devido às suas características farmacocinéticas.

Desenvolvimento

A sinvastatina pertence a um grupo de fármacos conhecidos como estatinas, amplamente utilizados para o tratamento de hipercolesterolemia, uma condição caracterizada por níveis elevados de colesterol no sangue. Esta dislipidemia representa um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, estando associada ao desenvolvimento de aterosclerose, acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio. [19-21]

Em Portugal, a maior parte dos casos de colesterol elevado está relacionada com fatores de estilo de vida, tais como alimentação inadequada, sedentarismo e excesso de peso. Contudo, verifica-se também a presença de uma forma hereditária de dislipidemia, a hipercolesterolemia familiar, que afeta aproximadamente 1 em cada 500 indivíduos. Esta realidade reforça a importância de uma intervenção precoce e adequada, fundamental não só para prevenir eventos cardiovasculares, mas também para melhorar o prognóstico a longo prazo. [22]

As estatinas atuam como inibidores seletivos e competitivos da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, responsável pela conversão de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, uma etapa limitante na síntese hepática do colesterol. Ao inibirem esta enzima, as estatinas reduzem a produção endógena de colesterol no fígado. Com esta diminuição são estimulados os recetores LDL, na

membrana dos hepatócitos, promovendo a captação de lipoproteínas, como a LDL e VLDL circulantes. Assim, o colesterol proveniente destas lipoproteínas é convertido em sais biliares, os quais são excretados ou renovados. Consequentemente dá-se uma diminuição dos níveis plasmáticos do colesterol.^[20]

Para além do seu efeito principal, as estatinas evidenciam efeitos pleiotrópicos benéficos, contribuindo para a proteção cardiovascular. Entre estes destacam-se a melhoria da função endotelial, o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, a redução da resposta inflamatória, e a estabilização das placas ateroscleróticas.^[21]

A síntese de colesterol ocorre predominantemente no fígado e é fundamental para a manutenção da integridade das membranas celulares, bem como para a produção de hormonas esteroides, vitamina D e sais biliares.^[23] Esta via metabólica é regulada pela 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, cuja atividade segue um ritmo circadiano, atingindo o pico de ação entre as 24h e as 5/6h. Este aspeto é particularmente relevante, para a terapêutica com estatinas, nomeadamente no que diz respeito ao momento ideal de administração das mesmas que se podem classificar em fármacos de curta duração, como a sinvastatina, e de longa duração, como a atorvastatina e a rosuvastatina. Nos casos de estatinas de curta duração, a administração noturna garante que a concentração plasmática máxima do fármaco coincida com o período de maior atividade enzimática. Já as de longa duração permitem uma maior flexibilidade no horário de toma, sem comprometer a eficácia do tratamento.^[24] No caso da sinvastatina, sendo que a semivida é de 1,9 horas, a toma diurna compromete a eficácia do fármaco.^[24,25]

De modo geral, as estatinas são bem toleradas pela maioria dos pacientes, embora possam, em alguns casos, causar efeitos adversos. Os mais comuns incluem sintomas gastrointestinais, dores de cabeça e sensação de cansaço e dores musculares (mialgias).^[26]

Conclusão

A validação adequada de prescrições é fundamental para garantir a eficácia e a segurança do tratamento, especialmente no que diz respeito ao momento correto de administração. No caso da sinvastatina, respeitar a administração em horário noturno é essencial para otimizar a sua ação e a redução dos níveis de colesterol. Para além de uma intervenção pontual, adotar revisões regulares da terapêutica e o acompanhamento dos doentes pode melhorar os resultados clínicos e reforçar o papel do farmacêutico na prevenção de várias doenças.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1.B.1. Contextualização do estágio curricular

Entre os meses de maio e setembro tive a oportunidade de realizar o meu estágio em farmácia comunitária, o qual decorreu na Farmácia Braga. Esta experiência revelou-se determinante, não apenas para relembrar e aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, mas também para me preparar para enfrentar os desafios inerentes ao exercício da profissão farmacêutica.

A Farmácia Braga localiza-se na Avenida Frei Bartolomeu dos Mártires, na cidade de Braga, e integra o grupo SOfarma, uma rede constituída por oito farmácias distribuídas pelos distritos de Braga e Porto. Situada numa zona estratégica, encontra-se inserida numa zona urbana de fácil acesso, rodeada por áreas residenciais e nas proximidades do Hospital de Braga, o que contribui para um fluxo constante e diversificado de utentes.

Com funcionamento ininterrupto, 24 horas por dia e 365 dias por ano, a Farmácia Braga assegura um serviço permanentemente acessível à comunidade. Entre 24h00 e as 8h00, o atendimento é realizado em regime de postigo, por razões de segurança, permitindo responder a situações de carácter urgente.

A farmácia disponibiliza um vasto conjunto de serviços, que vão desde a dispensa de medicamentos e o aconselhamento especializado até à medição de parâmetros bioquímicos e físicos (glicemia, colesterol, triglicéridos, medição da pressão arterial e determinação do peso corporal), passando ainda pela administração de vacinas e injetáveis, recolha de medicamentos (VALORMED) e serviço de entregas ao domicílio.

A equipa da farmácia é constituída por diversos profissionais qualificados e experientes incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia, uma auxiliar de limpeza, uma auxiliar responsável pela receção de encomendas e uma colaboradora especialista em dermocosmética, sob a coordenação da Diretora Técnica, Dra. Helena Carvalho. Durante o meu estágio fui orientada pela Dra. Helena Carvalho que, em conjunto com os restantes elementos da equipa, demonstrou permanente disponibilidade e empenho na minha integração e aprendizagem.

1.B.2. Cronograma e a sua explicação

Tabela 3 - Cronograma de atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia comunitária

ATIVIDADES	MÊS				
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Ambientação à farmácia					
Armazenamento de medicamentos e outros produtos					
Receção de encomendas					
Reposição de medicamentos					
Medição de parâmetros bioquímicos					
Observação de atendimentos					
Atendimento autónomo					
Recolha de medicamentos (Valormed)					
Formações					

Durante as primeiras semanas do meu estágio, dediquei-me sobretudo a tarefas de *backoffice*, o que foi fundamental para compreender o funcionamento interno da farmácia. Sob orientação da equipa, desempenhei tarefas como a reposição de *stocks*, a receção de encomendas (diretas e diárias), a organização dos produtos rececionados, a regularização de devoluções e o acerto de stocks. Esta experiência inicial permitiu-me conhecer detalhadamente a localização dos medicamentos, o que posteriormente contribuiu para um desempenho mais rápido e eficiente.

No que se refere à organização da farmácia, grande parte dos comprimidos e cápsulas encontra-se armazenada num robot ligado ao 4DigitalCare, o que otimiza o espaço disponível, melhora a organização e facilita o acesso rápido aos medicamentos. Já os produtos como xaropes, granulados e soluções orais (incluindo ampolas) são organizados manualmente em armários, devidamente separados. Todos os produtos são arrumados por ordem alfabética e de acordo com o prazo de validade, garantindo que os artigos com data de expiração mais próxima sejam dispensados em primeiro lugar.

O atendimento ao balcão foi dividido em duas fases. Numa primeira fase, limitei-me à observação do atendimento realizado pelos colegas da equipa, processo que me permitiu

familiarizar-me com o sistema, compreender a forma de abordagem e aconselhamento ao utente, bem como aprofundar o conhecimento sobre a vasta gama de produtos disponíveis. Numa segunda fase, passei ao atendimento autónomo, recorrendo sempre ao apoio da equipa sempre que surgiam dúvidas. Este exercício possibilitou-me aplicar competências de pesquisa adquiridas ao longo do curso, bem como desenvolver o pensamento crítico perante diferentes situações.

Adicionalmente, realizei medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como glicemia e pressão arterial, o que possibilitou estabelecer uma relação de maior confiança com os utentes habituais, através da prestação de conselhos personalizados de acordo com os resultados obtidos.

Durante o estágio, tive ainda a oportunidade de participar em várias sessões de formação sobre diferentes produtos, nomeadamente, medicamentos não sujeitos a receita médica como produtos cosméticos. Estas formações revelaram-se fundamentais para o aconselhamento ao utente, uma vez que me proporcionaram uma visão mais abrangente e aprofundada acerca dos produtos, permitindo prestar orientações mais seguras e adequadas.

1.B.3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Aconselhamento farmacêutico em fotoproteção pediátrica

Contextualização

A fotoproteção constitui uma medida essencial na prevenção de lesões cutâneas induzidas pela radiação ultravioleta. Nos meses de verão, a exposição solar é mais intensa, aumentando o risco de queimaduras solares e, a longo prazo, de complicações como o cancro da pele. Neste contexto, o farmacêutico comunitário, enquanto agente de promoção da saúde, desempenha um papel crucial na sensibilização dos utentes para a adoção de hábitos adequados de fotoproteção, bem como na orientação para a escolha do protetor solar mais apropriado. Durante o atendimento ao balcão, um utente solicitou a recomendação de um protetor solar para uma criança, com pele sensível e diagnóstico de dermatite atópica.

Desenvolvimento

A exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) constitui um dos principais fatores de risco para alterações cutâneas, que podem variar desde manifestações ligeiras, como inflamação e envelhecimento precoce, até desfechos mais graves, incluindo o desenvolvimento de cancro da pele. ^[27]

A radiação UV divide-se em três tipos, de acordo com o comprimento de onda: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (100-280 nm). Apenas os raios UVA e UVB atingem a superfície terrestre, uma vez que a radiação UVC é absorvida pela camada de ozônio. Os raios UVA penetram nas camadas mais profundas da pele, atingindo a derme, contribuindo para o envelhecimento precoce da pele, devido à degradação de colagénio. Além disso, a radiação UVA promove a formação de espécies reativas de oxigénio, responsáveis por alterações indiretas no DNA e pelo aumento do stress oxidativo celular. Por sua vez, os raios UVB afetam principalmente a camada mais superficial da pele (epiderme), sendo responsáveis pelas queimaduras solares, vermelhidão na pele (eritema) e mutações diretas no DNA. Por este motivo, os UVB são considerados os principais agentes envolvidos no desenvolvimento da maioria dos cânceros da pele.^[27, 28]

Os protetores solares representam uma medida essencial de fotoproteção, estes atuam através de diferentes mecanismos conforme o tipo de filtro presente na formulação. Assim, estes produtos podem ser classificados de acordo com o tipo de filtro que contêm na sua formulação: filtros orgânicos (também designados filtros “químicos”) e filtros inorgânicos (ou filtros “físicos” /minerais).^[29]

Os filtros inorgânicos, como o óxido de zinco e o dióxido de titânio, são partículas que têm a capacidade de refletir, dispersar e absorver a radiação solar, ainda que em menor quantidade. Destacam-se pela elevada fotoestabilidade e baixa irritabilidade, sendo frequentemente recomendados para peles sensíveis e em idade pediátrica. Contudo, tendem a ser mais difíceis de aplicar de forma homogênea, devido ao tamanho das partículas. Além disso, os filtros inorgânicos geralmente deixam um resíduo branco visível na pele, o que pode comprometer a aceitabilidade cosmética do produto. Para ultrapassar essa limitação, as formulações mais recentes recorrem à redução do tamanho das partículas, mantendo a eficácia protetora e minimizando a aparência esbranquiçada.^[29,30]

Os filtros orgânicos, como a oxibenzona, avobenzona, homosalato e octocrileno atuam absorvendo a radiação ultravioleta e dissipando a energia absorvida através de mecanismos moleculares inofensivos. Apresentam, em geral, texturas mais leves e são mais fáceis de espalhar, sendo comum a combinação de vários filtros na mesma formulação para garantir uma proteção de amplo espectro. No entanto, essa combinação pode aumentar o risco de irritação em peles sensíveis.^[31] Devido ao seu mecanismo de ação, alguns filtros químicos estão também associados à formação de radicais livres o que

justifica a inclusão frequente de antioxidantes, como as vitaminas C e E, nas formulações, com objetivo de prevenir potenciais efeitos nocivos nas células cutâneas. [32,33]

Segundo a Food and Drug Administration (FDA), os filtros inorgânicos são classificados como seguros e eficazes, enquanto alguns filtros orgânicos, como a oxibenzona e a avobenzona, ainda requerem mais estudos para confirmar a sua segurança, não sendo considerados tão seguros quanto os anteriores, pois alguns destes filtros foram encontrados na corrente sanguínea. [34]

A recomendação prática consiste na utilização de um protetor solar mineral, hipoalergénico, sem fragrância e resistente à água. A aplicação deve ser realizada 15 a 30 minutos antes da exposição solar, utilizando uma quantidade necessária para cobrir todo o corpo. A reaplicação deve ser efetuada a cada duas horas ou após contacto com água ou transpiração. [35]

Para além do uso de fotoprotetores, é fundamental adotar medidas físicas de proteção, como o uso de chapéus de aba larga, roupas com proteção ultravioleta e permanecer à sombra durante as horas de maior intensidade solar. [35]

Conclusão

Esta intervenção farmacêutica evidencia a importância do aconselhamento personalizado, contribuindo não só para a prevenção imediata de queimaduras solares, mas também para a redução do risco de lesões a longo prazo, reforçando hábitos preventivos e sensibilizando os utentes para os riscos da exposição solar inadequada.

Embora os filtros inorgânicos sejam mais seguros para o utente em questão, ainda existe um desafio devido às suas características. A indústria cosmética tem, contudo, evoluído para superar esta limitação, desenvolvendo fórmulas minerais mais leves e transparentes. Paralelamente, o reforço de ações educativas para a saúde e a disponibilização de protetores que combinem eficácia e conforto podem aumentar a adesão e otimizar os resultados clínicos.

Atividade 2: Suplementação de magnésio como estratégia para combater o cansaço **Contextualização**

A procura por produtos destinados a combater o cansaço é bastante elevada, sendo uma das queixas mais frequentes entre os utentes. A fadiga pode ter diferentes origens, como hábitos de sono irregulares, alimentação desequilibrada, défices nutricionais ou situações de stress. Num dos atendimentos uma utente de meia-idade procurou aconselhamento farmacêutico para um estado de cansaço persistente que referia sentir há algumas

semanas. Mencionou que a alimentação não tinha sofrido alterações significativas, mas que o ritmo de trabalho se tinha intensificado.

Desenvolvimento

Os micronutrientes, como vitaminas e minerais, são elementos essenciais para o bom funcionamento do organismo. Estes estão envolvidos em diversos processos, como o metabolismo energético, a síntese de DNA, o transporte de oxigénio e o bom funcionamento do sistema nervoso e muscular. Assim, assumem um papel determinante nas funções vitais do organismo, sendo que uma carência destes pode traduzir-se em sintomas de fadiga, falta de concentração e diminuição de performance física e mental.^[36]

Entre os diversos minerais, o magnésio, destaca-se pela sua importância fisiológica, participando em mais de 300 reações enzimáticas no organismo, incluindo a regulação da excitabilidade da função nervosa e cardíaca, a transmissão de impulsos nervosos, a contração muscular, a regulação da pressão arterial e do metabolismo da glicose.^[37] Entre os sintomas mais comuns do défice deste micronutriente encontram-se a fadiga, irritabilidade, dificuldade de concentração, câibras musculares e alterações do sono.^[38]

As necessidades diárias de magnésio variam consoante a idade, o sexo e condição fisiológica. Nos primeiros seis meses de vida, a necessidade diária é bastante baixa, aumentando progressivamente na infância e adolescência, até atingir, em adultos, cerca de 400 a 420 mg por dia para homens e 310 a 320 mg para mulheres, com valores ligeiramente superiores durante a gravidez e a amamentação.^[37]

A absorção do magnésio proveniente da dieta situa-se aproximadamente entre 30% e 40%. Assim, para garantir a ingestão adequada deste mineral, é importante incluir na alimentação vegetais de folhas verdes escuras (por exemplo, espinafre), leguminosas, nozes, sementes e cereais integrais. Estes hábitos alimentares reforçam a importância de manter uma dieta variada e rica em fontes naturais de magnésio.^[37]

Quando a alimentação não é suficiente, a suplementação pode ser uma estratégia útil. Os suplementos de magnésio apresentam-se essencialmente em duas formas químicas: sais inorgânicos e sais orgânicos. Embora alguns sais inorgânicos, como o óxido de magnésio, apresentem uma concentração elevada de magnésio elementar, a sua absorção é limitada devido à sua baixa solubilidade. Por outro lado, os sais orgânicos, como o citrato de magnésio, apresentam melhor biodisponibilidade, ainda que contenham uma menor quantidade de magnésio elementar.^[39,40]

Apesar de todas as formas de magnésio contribuírem para a manutenção das funções fisiológicas do organismo, determinados sais são utilizados preferencialmente consoante o sintoma ou objetivo clínico, como descrito na tabela seguinte.

Tabela 4 - Formas de magnésio ^[41-44]

Forma	Classificação química	Absorção	Principais Aplicações
Citrato de magnésio	Orgânico	Boa	Constipação, saúde óssea
Malato de magnésio	Orgânico	Boa	Energia, fadiga muscular, dor crónica
Glicinato de magnésio	Orgânico	Muito boa	Relaxamento muscular, insónia, ansiedade
Taurato de magnésio	Orgânico	Boa	Saúde cardiovascular, regulação da pressão arterial
L-treonato de magnésio	Orgânico	Boa	Função cognitiva, memória, prevenção de enxaquecas
Óxido de magnésio	Inorgânico	Moderada	Constipação, efeito laxante, indigestão
Cloreto de Magnésio	Inorgânico	Boa	Suporte geral, câibras musculares, diabetes tipo 2

O aconselhamento farmacêutico deve, em primeiro lugar, privilegiar medidas primárias, como a melhoria dos hábitos de sono, o reforço da ingestão de alimentos ricos em magnésio e a promoção de estratégias de gestão de stress. No entanto, considerando que a ingestão de magnésio é frequentemente inferior à recomendada na população em geral, a suplementação nutricional pode representar uma estratégia adequada.

No caso de uma mulher de meia-idade, a recomendação diária situa-se em torno de 320 mg de magnésio. As formas orgânicas de magnésio devem ser preferidas devido à sua maior biodisponibilidade.

É fundamental, contudo, respeitar as doses previamente estabelecidas, evitando ultrapassar o limite máximo tolerável proveniente de suplementos. Em quantidades excessivas, a suplementação pode causar efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, náuseas, e cólicas abdominais, sendo estes mais frequentes com sais inorgânicos como o óxido de magnésio. Em situações mais graves, sobretudo em pessoas com

insuficiência renal, pode ocorrer um aumento significativo de magnésio, com risco de hipotensão, depressão respiratória e arritmias cardíacas. ^[45,46]

Conclusão

O magnésio é um mineral central no metabolismo energético e na regulação do sistema nervoso e muscular, justificando o seu potencial no apoio a situações de fadiga. A análise permite perceber que a sua eficácia enquanto suplemento não depende apenas da dose elementar administrada, mas sobretudo da forma utilizada. Ensaios clínicos corroboram a superior absorção dos sais orgânicos em relação aos sais inorgânicos, sustentando a sua recomendação em contextos de fadiga associada à carência deste micronutriente.

Atividade 3: Uso da citisiniclina para a cessação tabágica

Contextualização

Apesar da redução observada nas últimas décadas, o tabagismo continua a afetar uma parte significativa da população. O tratamento farmacológico, ao atenuar os sintomas da síndrome de abstinência e facilitar o processo de cessação, aumenta substancialmente as hipóteses de sucesso. Durante vários atendimentos, constatei que diversos utentes adquirem tratamento para a cessação tabágica sem receber, no momento da prescrição, orientação estruturada quanto ao esquema posológico, à duração do tratamento, potenciais efeitos adversos e até mesmo a indicações comportamentais. Estas lacunas comprometem a adesão à terapêutica e, por conseguinte, reduzem a probabilidade de sucesso do tratamento.

Desenvolvimento

O tabagismo é uma das principais causas de diversas doenças graves, aumentando significativamente o risco de cancro, doenças cardiovasculares e patologias respiratórias, como a doença pulmonar obstrutiva crónica. ^[47]

Em Portugal, em 2022, aproximadamente 1,9 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 15 anos eram fumadoras, posicionando o país entre aqueles com maior prevalência no consumo de tabaco na Europa segundo a Organização Mundial de Saúde. A prevalência é superior nos homens (1,1 milhão) em comparação com as mulheres (748 mil). ^[48]

Deixar de fumar constitui um desafio significativo, principalmente devido à forte dependência causada pela exposição prolongada à nicotina. Esta dependência é reconhecida como uma condição médica e não apenas um comportamento de risco. A nicotina atua no sistema nervoso central, estimulando os recetores nicotínicos de

acetilcolina, promovendo a libertação de dopamina, o que induz sensações de prazer, aumento de energia e melhoria da concentração. Contudo, a longo prazo, pode também provocar efeitos negativos, como aumento da ansiedade e maior irritabilidade.^[49]

Face a estas complicações torna-se essencial disponibilizar intervenções eficazes que aumentem a probabilidade de sucesso na cessação tabágica. Entre estas, a terapêutica de substituição da nicotina desempenha um papel fundamental, pois reduz os sintomas da abstinência e ajuda a controlar a necessidade de fumar. Uma das opções disponíveis é a citisiniclina.

A citisiniclina é um alcaloide natural, extraído da planta *Cytisus laburnum*, utilizado como adjuvante na terapêutica da cessação tabágica.^[50,51] Este fármaco atua como agonista parcial dos recetores nicotínicos de acetilcolina, com afinidade preferencial pelo subtipo $\alpha 4\beta 2$, considerado crucial para os efeitos de recompensa da nicotina na via mesolímbica. Ao ligar-se a estes recetores, provoca uma ativação parcial, resultando numa libertação moderada de dopamina que ajuda a atenuar os sintomas de abstinência durante a cessação tabágica. Simultaneamente, ao ocupar os locais de ligação dos recetores, reduz a capacidade da nicotina de induzir picos dopaminérgicos, diminuindo assim o reforço do comportamento de fumar. Este mecanismo duplo, agonismo parcial para o alívio da abstinência e bloqueio competitivo para reduzir o reforço dopaminérgico, fundamenta a sua utilização clínica como apoio eficaz à cessação do tabagismo.^[52,53]

Este medicamento possui um regime de tratamento específico, com duração de 25 dias, conforme indicado na tabela seguinte. É importante destacar que o paciente deve cessar o consumo de tabaco no 5º dia de tratamento.^[54]

Tabela 5 - Regime de tratamento da citisiniclina ^[54]

Dias	Dose diária (comprimidos de 1,5 mg)	Dose total diária (mg)
1º a 3º	1 cp a cada 2 horas	9 mg
4º a 12º	1 cp a cada 2,5 horas	7,5 mg
13º a 16º	1 cp a cada 3 horas	6 mg
17º a 20º	1 cp a cada 5 horas	4,5 mg
21º a 25º	1-2 cp por dia	3 mg

Estudos sugerem, que este fármaco está associado a uma menor incidência de efeitos adversos, embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. Entre os efeitos indesejáveis que podem ocorrer destacam-se o aumento do apetite, alterações de humor, diarreia, náuseas, entre outros. ^[53,54]

Após a administração oral da citisiniclina, a concentração máxima do fármaco é atingida aproximadamente 2 horas depois, apresentando um nível de absorção de 42%. A eliminação ocorre principalmente por via renal (urina), sendo excretada cerca de 18 % nas primeiras 24 horas. ^[55]

Conclusão

A citisiniclina representa uma alternativa eficaz no apoio à cessação tabágica, especialmente para utentes que não toleram bem outras terapias. O papel do farmacêutico é determinante, não apenas na orientação quanto ao esquema posológico, mas também no reforço da motivação e na monitorização da adesão terapêutica, aumentando assim as probabilidades de sucesso do tratamento.

PARTE 2 – Temas de Desenvolvimento

2.1 Agonistas do recetor GLP-1: Implicações a longo prazo

2.1.1. Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e a obesidade são doenças crónicas cuja prevalência tem vindo a aumentar de forma consistente, tanto em Portugal como no resto da Europa, representando atualmente um desafio significativo para a saúde pública. Estas condições estão associadas a um impacto considerável na mortalidade, na morbilidade e nos custos relacionados com os cuidados de saúde. ^[56]

Em Portugal, a dimensão deste problema é particularmente evidente. No final de 2024, mais de 930 mil pessoas apresentavam diagnóstico de diabetes, sendo este o valor mais elevado de sempre. Esta realidade torna a doença uma das mais prevalentes no país e com uma das taxas mais altas da União Europeia. ^[56,57] Além disso, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, em 2022, mais de metade da população portuguesa com mais de 18 anos apresentava excesso de peso ou obesidade. ^[58] Estes números evidenciam a dimensão do problema e reforçam a necessidade de compreender a obesidade não apenas como um fator de risco, mas como uma doença em si mesma.

Neste contexto, a obesidade é caracterizada sendo uma doença crónica, multifatorial, caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal, estando associada a múltiplas complicações para a saúde e na esperança de vida. ^[59] Importa ainda sublinhar

que esta problemática ultrapassa o contexto nacional, refletindo uma tendência global crescente. Assim, estima-se que, até 2030, mais de 1,5 mil milhões de pessoas possam viver com obesidade, aumentando significativamente o risco de desenvolver diabetes tipo 2 e outras doenças crónicas.^[60]

Perante este cenário, torna-se urgente reforçar estratégias de prevenção e terapêuticas eficazes. Os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) destacam-se pela sua eficácia no controlo da DMT2, proporcionando um controlo consistente dos níveis da glicemia.^[61] Durante o meu estágio, observei um aumento significativo na procura por estes fármacos. Embora tenham sido inicialmente desenvolvidos para o controlo glicémico na DMT2, são atualmente cada vez mais prescritos ou solicitados com o objetivo de promover a perda de peso.

2.1.2. GLP-1 endógeno

O GLP-1 é uma hormona peptídica que pertence à família das incretinas, sendo formada através da degradação do proglucagon. A sua síntese ocorre principalmente nas células L do intestino, sendo também produzido pelas células α do pâncreas, e ainda por neurónios. A libertação desta hormona é estimulada pela ingestão de nutrientes, sobretudo após as refeições, contribuindo para um controlo dos níveis de glicose no sangue de forma bastante eficaz. Apesar da sua importância fisiológica, o GLP-1 endógeno tem uma semivida muito curta (cerca de 1 a 2 minutos), uma vez que é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-4).^[61-63]

Do ponto de vista funcional, o GLP-1 exerce diversos efeitos que favorecem o controlo glicémico. Este estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose e, simultaneamente, inibe a libertação de glucagon, o que leva a uma maior estabilidade dos níveis glicémicos. Para além disso, retarda o esvaziamento gástrico, pois prolonga o processo da digestão e a absorção de nutrientes, e atua no sistema nervoso central promovendo a sensação de saciedade e redução da ingestão de alimentos. Em conjunto, estes mecanismos contribuem para um melhor controlo glicémico e para a redução de peso associado aos agonistas do recetor GLP-1.^[61,62]

Os agonistas do GLP-1, resultam de modificações estruturais da molécula endógena, devendo estes ter a capacidade de mimetizar as funções da mesma. No entanto, ao contrário do GLP-1 endógeno, estes análogos foram sintetizados para serem resistentes à degradação através da DPP-4, aumentando assim o seu tempo de semivida no organismo e garantindo a sua eficácia terapêutica.^[61,62]

2.1.3. Mecanismo de ação do GLP-1 endógeno

O GLP-1 liga-se ao respetivo recetor, um recetor ligado à proteína G, presente na membrana das células β pancreáticas. Esta ligação ativa a adenilciclase, aumentando os níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Este aumento desencadeia duas vias de sinalização principais: a via da proteína quinase A (PKA) e a via da proteína ativada diretamente por AMPc (Epac2), como demonstrado na figura seguinte.^[63]

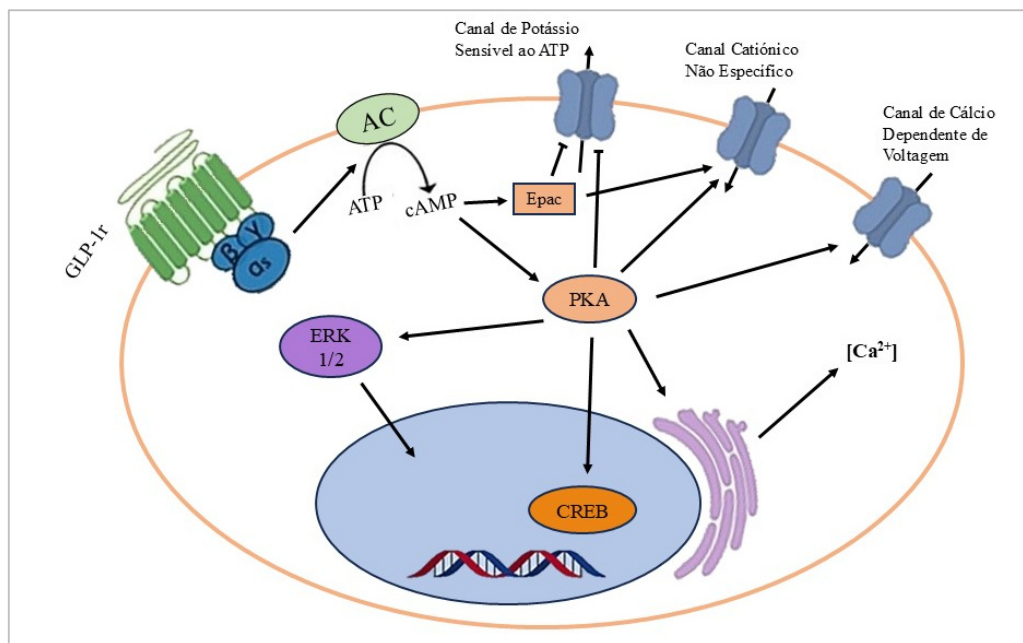


Figura 1 - Mecanismo de ação do GLP-1, adaptada de ^[63]

A ativação da via da PKA conduz à fosforilação de vários alvos, nomeadamente, os canais de cálcio tipo L na membrana plasmática, o que potencia o influxo de Ca^{2+} nas células β pancreáticas. Além disso, a PKA regula a sensibilidade dos recetores de rianodina do retículo endoplasmático, promovendo a libertação intracelular de Ca^{2+} necessária para a libertação de insulina.^[63-65] A via da EPAC2 atua de forma complementar à via anterior, estimulando a proteína Rap1, o que favorece a mobilização e exocitose das vesículas de insulina. Além disso, promove a libertação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático através dos recetores de rianodina, reforçando o aumento do Ca^{2+} intracelular necessário para a secreção de insulina.^[66,64]

A ativação destas vias contribui para a inibição dos canais de potássio dependentes de ATP, provocando a despolarização da membrana, a abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}) e ao aumento do seu influxo, culminando na exocitose das vesículas de insulina.^[65,63]

2.1.4. Agonistas do recetor GLP-1

O panorama terapêutico atual dos agonistas do recetor GLP-1 integra fármacos de curta e longa duração de ação, cuja escolha clínica depende da semivida, da frequência de administração, da adesão do paciente e dos objetivos terapêuticos. Por este motivo, torna-se frequentemente necessário individualizar o tratamento, de forma a otimizar o controlo glicémico e os efeitos metabólicos. Assim:

Agonistas de curta duração: apresentam uma semivida entre 2 e 4 horas, o que exige administrações mais frequentes ao longo do dia. Geralmente são administrados antes das refeições, contribuindo para retardar o esvaziamento gástrico e diminuir os picos de glicemia pós-prandial. [66,67]

Agonistas de longa duração: apresentam uma semivida que pode variar entre 12 horas e 14 dias, permitindo administração diária ou semanal. Estes fármacos mantêm concentrações plasmáticas mais estáveis, favorecendo uma melhor adesão ao tratamento e proporcionando benefícios adicionais, como a promoção da perda de peso. [66,67]

Em Portugal os fármacos análogos da GLP-1 atualmente disponíveis encontram-se listados na tabela seguinte:

Tabela 6 - Agonistas do recetor GLP-1 [68-71]

Fármaco	Via de Administração	Frequência de administração	Indicação
Semaglutido	Subcutânea/Oral	Semanal/Diária	DMT2 e Obesidade
Tirzepatida	Subcutânea	Semanal	DMT2 e Obesidade
Liraglutido	Subcutânea	Diária	DMT2 e Obesidade
Dulaglutido	Subcutânea	Semanal	DMT2

Os agonistas do recetor GLP-1 foram desenvolvidos para superar a limitação do GLP-1 endógeno, cuja semivida é extremamente curta devido à rápida degradação pela DPP-4. Através de modificações estruturais, estes fármacos adquiriram maior estabilidade e duração de ação, o que lhes confere eficácia sustentada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e, mais recentemente, da obesidade.

A evolução dos análogos do recetor GLP-1 proporciona efeitos metabólicos prolongados, mas os resultados clínicos diferem entre as moléculas disponíveis. Enquanto alguns

fármacos atuam de forma mais expressiva no controlo glicémico, outros destacam-se pelo impacto na perda de peso. Neste contexto, sobressai o semaglutido, que consolidou o papel desta classe terapêutica com resultados robustos a longo prazo, e a tirzepatida, que inaugura uma nova geração ao combinar a ação nos recetores de GLP-1 e GIP.^[72]

2.1.4.1 Semaglutido

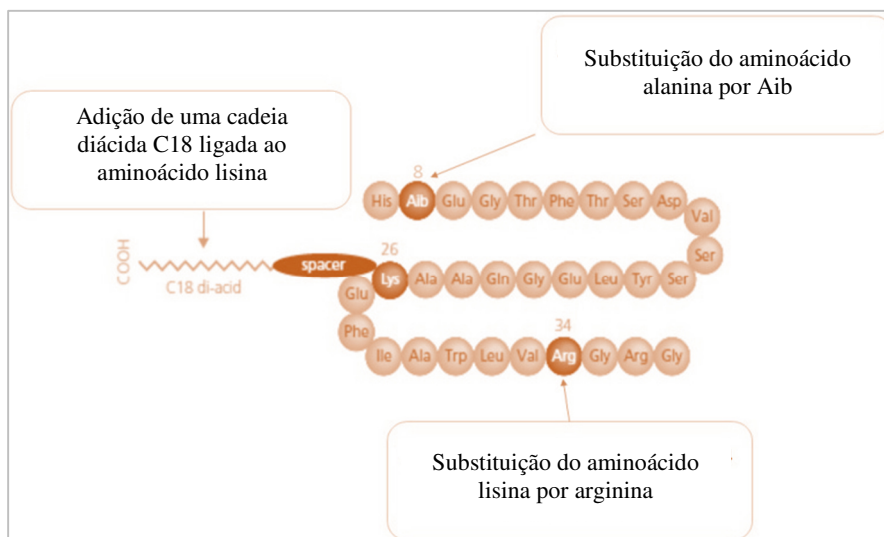


Figura 2 - Estrutura do semaglutido, adaptada de ^[73]

O semaglutido é um análogo do GLP-1 endógeno aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 2017, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2.^[74] Este fármaco apresenta modificações estruturais específicas na sua cadeia peptídica, que lhe conferem maior resistência à degradação enzimática e asseguram uma eficácia terapêutica mais prolongada. Na posição 8, a substituição da alanina por 2-aminoisobutírico (Aib), impede que o fármaco seja rapidamente degradado pela DPP-4. Na posição 26, a lisina é ligada a uma cadeia diácida C18, o que favorece a ligação à albumina sérica, contribuindo de forma significativa para uma ação mais duradoura. Na posição 34, a lisina é substituída pela arginina para evitar uma ligação inadequada ao ácido C18, o que assegura a correta orientação estrutural da molécula e preserva a sua eficácia. Em conjunto estas alterações levam a um aumento da semivida do fármaco para aproximadamente sete dias (160 horas).^[73,74]

As modificações estruturais do semaglutido conferem-lhe maior estabilidade molecular, semivida prolongada e benefícios clínicos significativos. Ensaio clínicos demonstram efeitos metabólicos, cardiovasculares e renais, reforçando o seu papel como uma das terapêuticas mais promissoras para o tratamento da diabetes tipo 2 e da obesidade.^[75]

A nível metabólico, o semaglutido reduz de forma significativa a glicemia em pacientes com diabetes tipo 2, enquanto promove perda de peso, efeito também observado em indivíduos sem diabetes. Estes resultados devem-se ao aumento da secreção de insulina dependente da glicose, à supressão do apetite e ao atraso do esvaziamento gástrico.^[75]

Em termos cardiovasculares, o estudo SUSTAIN-6, conduzido ao longo de dois anos em pacientes com diabetes tipo 2 e elevado risco cardiovascular, registou uma redução de aproximadamente 26% no risco de eventos cardiovasculares maiores. Complementarmente, o estudo SELECT, que inclui indivíduos com excesso de peso ou obesidade e doença cardiovascular, demonstrou uma redução de aproximadamente 20% no risco destes eventos.^[75,76]

Quanto à função renal, o ensaio FLOW, realizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, registou uma redução de 24% no risco de complicações renais, assim como um efeito favorável na preservação da taxa de filtração glomerular.^[75]

O semaglutido é administrado por via subcutânea semanalmente, facilitando a adesão ao tratamento. A administração é geralmente bem tolerada, embora possam ocorrer reações locais, como dor ou irritação. Entre os efeitos adversos mais frequentes destacam-se os gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e obstipação, habitualmente observados nas fases iniciais do tratamento.^[77]

2.1.4.2 Tirzepatida

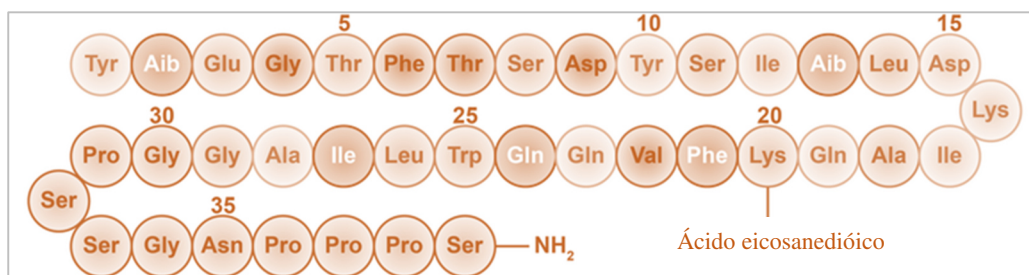


Figura 3 - Estrutura da tirzepatida, adaptada de ^[78]

A tirzepatida, aprovada em 2022 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), constitui uma inovação no âmbito das terapêuticas baseadas em incretinas, destacando-se por ser o primeiro agonista duplo a atuar simultaneamente nos recetores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Do ponto de vista estrutural, integra duas substituições por ácido α -aminoisobutírico (Aib) nas posições 2 e 13, que lhe conferem resistência à degradação

pela DPP-4. Adicionalmente, a presença de uma lisina na posição 20, ligada a um ácido eicosanedióico, aumenta a afinidade pela albumina plasmática, prolongando a duração de ação. Estas modificações conferem à tirzepatida uma semivida de cerca de 5 dias (116,7 horas).^[78-80]

Vários ensaios clínicos demonstraram benefícios significativos da tirzepatida em diferentes dimensões terapêuticas. A nível metabólico, estudos demonstraram uma redução significativa da hemoglobina glicada, proporcional à dose administrada. Outro estudo, comparou a tirzepatida com o semaglutido 1 mg, que confirmou a superioridade do primeiro, com reduções médias de hemoglobina glicada entre 2,1% e 2,5%, face a cerca de 1,9% com o semaglutido.^[78,81]

Para além do controlo glicémico, a tirzepatida revelou elevada eficácia na perda de peso. O ensaio SURMOUNT-1, realizado em adultos com excesso de peso ou obesidade sem diagnóstico de diabetes, registou reduções médias do peso corporal entre 15% e 20,9% após 72 semanas de tratamento.^[78,81]

Relativamente à função renal, o ensaio SURPASS-4, realizado em pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular elevado, mostrou que a tirzepatida se associou a reduções da albuminúria e a um menor declínio da taxa de filtração glomerular estimada, comparativamente à insulina, ao longo de um seguimento médio de 85 semanas. Estes efeitos parecem estar parcialmente relacionados com benefícios metabólicos indiretos, como a perda de peso, melhoria do controlo glicémico e redução da pressão arterial.^[82]

A tirzepatida é administrada por via subcutânea, uma vez por semana. Quanto à tolerabilidade e segurança, os efeitos adversos mais frequentes são predominantemente de origem gastrointestinal, incluindo náuseas, vómitos e diarreia.^[80]

2.1.5. Inovações terapêuticas baseadas no GLP-1

Nos últimos anos, a investigação para o tratamento da obesidade e da diabetes mellitus tipo 2 intensificou-se, originando novas classes de fármacos. Entre as estratégias mais inovadoras destacam-se duas abordagens principais: os agonistas triplos, que atuam sobre GLP-1, GIP e glucagon, e os agonistas orais não peptídicos, capazes de mimetizar a atividade do GLP-1. Estas inovações oferecem perspetivas promissoras em termos de eficácia terapêutica, mas levantam igualmente desafios relacionados com a segurança, a monitorização e o acesso aos tratamentos.

Os agonistas triplos são farmacologicamente relevantes, pois atuam simultaneamente nos recetores de GLP-1 e GIP, ativando parcialmente o recetor do glucagon. Um exemplo é

o retatrutide, que, em ensaios de fase 2 realizados em indivíduos com obesidade sem diabetes tipo 2, promoveu reduções de peso de aproximadamente 22,8 a 24,2% após 48 semanas nos grupos com doses mais elevadas (8 ou 12 mg).^[83] No mesmo estudo, verificou-se também uma redução do teor de gordura hepática (esteatose).^[84]

Quanto aos agonistas orais não peptídicos, destaca-se o orforglipron, que em ensaios clínicos de fase 2 evidenciou reduções de peso na ordem dos 9% e 15% ao fim de 36 semanas, dependendo dose utilizada.^[85,86]

É importante salientar que estes fármacos ainda se encontram em fase de investigação clínica e, até ao momento, não possuem autorização para comercialização.

2.1.6. Efeitos a longo prazo dos análogos da GLP-1

Os agonistas do recetor GLP-1 demonstram eficácia na redução de hemoglobina glicada, na perda de peso e, em determinados fármacos, na diminuição de eventos cardiovasculares e da progressão renal em pacientes com DMT2. Contudo, a utilização prolongada destes fármacos, sobretudo o seu *off-label*, levanta questões sobre a sua segurança a longo prazo, exigindo investigação e vigilância contínua.

O uso de agonistas do recetor GLP-1 tem sido associado a complicações clínicas. Entre elas, destacam-se complicações biliares, como colelitíase e colecistite, estes efeitos parecem estar associados não só com a perda de peso rápida e significativa induzida pelo tratamento, mas também com alterações na motilidade da vesícula biliar e na composição dos sais biliares, que favorecem a formação de cálculos biliares.^[87]

Estudos realizados em modelos animais demonstraram que estes fármacos podem induzir hiperplasia de células C e aumentar a incidência de cancro medular da tiroide. Embora, a evidência em humanos permaneça inconclusiva, entidades reguladoras contraindicam o uso de agonistas do recetor GLP-1, em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de cancro medular da tiroide ou de síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 2.^[88]

De forma rara, mas clinicamente relevante, têm sido reportados efeitos adversos gastrointestinais graves, incluindo gastroparesia, risco de íleo paralítico e obstrução intestinal, associados ao efeito do atraso do esvaziamento gástrico, sobretudo em indivíduos com maior vulnerabilidade gastrointestinal.^[89-91] Quanto a eventos pancreáticos, embora exista a hipótese de associação com pancreatite aguda, meta-análises não demonstraram de forma consistente um aumento significativo do risco. Atualmente, este risco é considerado baixo, embora continue sob monitorização.^[92]

No que respeita à composição corporal, estudos clínicos e revisões sistemáticas indicam que entre 40 e 60% do peso perdido, corresponde à redução de massa magra, o que suscita preocupação relativamente à preservação do tecido muscular em tratamentos prolongados. Este défice, associado a possíveis repercussões na densidade mineral óssea, pode favorecer o desenvolvimento ou agravamento de sarcopenia e fragilidade óssea, aumentando consequentemente o risco de quedas e fraturas.^[93,94]

Além disso, a suspensão do tratamento tende a resultar na recuperação parcial ou total do peso previamente perdido, frequentemente no período de 12 meses após a interrupção do tratamento. Este padrão sugere que os benefícios terapêuticos dependem fortemente da continuidade do tratamento, levantando questões importantes quanto à adesão, custos e impacto a longo prazo.^[95]

2.1.7. Implicações éticas e sociais do uso *off-label*

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento consistente na procura de fármacos indicados para o tratamento da diabetes tipo 2 e da obesidade, sendo frequentemente utilizados para além das suas indicações clínicas originais.^[96] Em muitos casos, a prescrição destes medicamentos é motivada por razões estéticas ou pela intenção de redução de peso em indivíduos sem diagnóstico de obesidade.

Este facto suscitou debate público sobre o uso apropriado destes fármacos.

A elevada procura, conjugada com limitações na capacidade de produção, tem conduzido a ruturas temporárias de *stock*. De acordo com o Infarmed, a utilização destes medicamentos fora das indicações aprovadas é um dos principais fatores que contribuem para este problema.

Tais ruturas de disponibilidade têm um impacto significativo na equidade do acesso aos medicamentos, afetando sobretudo os doentes com necessidade clínica comprovada e prioritária.^[97]

Como resposta a este problema, foi implementado em Portugal um regime especial através da Portaria n.º 170/2025, de 10 de abril, destinado a otimizar o acesso aos análogos dos recetores GLP-1. Este documento estabelece novas regras que define critérios rigorosos de prescrição, reservando-a a médicos de especialidades como Endocrinologia, Medicina Interna, Pediatria, Nutrição e Medicina Geral e Familiar e define orientações específicas para a priorização de doentes com indicação comprovada.

Estas medidas visam reduzir a utilização indiscriminada destes fármacos e assegurar a continuidade dos tratamentos nos pacientes que deles necessitam, promovendo, assim uma prescrição mais criteriosa e racional. [97]

O uso *off-label* destes fármacos para fins estéticos levanta questões éticas e psicológicas significativas, nomeadamente, pela criação de expectativas pouco realistas e pelo potencial de dependência psicológica. O crescente recurso a análogos GLP-1 por indivíduos sem indicação clínica, nomeadamente sem obesidade, apenas com objetivos estéticos, reforça estas preocupações.

Do ponto de vista da saúde pública, é essencial que a prescrição seja criteriosa, baseada na melhor evidência científica e, sempre que possível, sustentada por uma avaliação multidisciplinar.

2.1.8. Conclusão

Os agonistas do recetor GLP-1 constituem, atualmente, uma das intervenções farmacológicas mais eficazes para o controlo metabólico na diabetes mellitus tipo 2 e para a redução de peso em pacientes com obesidade. Estes fármacos apresentam efeitos benéficos comprovados, nomeadamente a diminuição da glicemia, a perda de peso e, em determinados casos, benefícios cardiovasculares e renais.

Contudo, a sua crescente utilização fora das indicações aprovadas sobretudo para fins estéticos em indivíduos sem indicação clínica levanta desafios clínicos, éticos e de saúde pública que não podem ser ignorados.

Do ponto de vista da segurança e da sustentabilidade terapêutica, subsistem preocupações concretas, tais como os efeitos gastrointestinais frequentemente limitantes, o risco aumentado de complicações biliares associado à perda de peso rápida, a redução significativa de massa magra proporcional ao peso perdido e a tendência de recuperação do peso após descontinuação do tratamento. Estas características demonstram que muitos dos benefícios observados dependem da continuidade do plano de tratamento e da adoção de estratégias complementares (intervenção nutricional, exercício físico, suporte psicológico), essenciais para maximizar a eficácia a longo prazo e minimizar o risco de efeitos indesejáveis.

A integração dos agonistas do recetor da GLP-1 na prática clínica requer uma abordagem criteriosa e multidisciplinar, sustentada na evidência científica, na avaliação contínua da eficácia e segurança e em decisões clínicas centradas no paciente, garantindo uma utilização responsável e equitativa destes fármacos.

2.2. Tratamento da Psoríase: Novas Terapêuticas

2.2.1. Introdução

A psoríase é uma doença crónica de origem autoimune, caracterizada por uma ativação anómala do sistema imunitário, que conduz a uma renovação excessivamente rápida das células epidérmicas. Esta hiperproliferação celular origina lesões frequentemente associadas a prurido e, em muitos casos, a dor, que se podem manifestar em diversas regiões do corpo, nomeadamente cotovelos, joelhos, tronco, couro cabeludo, unhas e articulações. Trata-se de uma patologia relativamente comum e não contagiosa, não apresentando risco de transmissão por contacto direto.^[98]

A psoríase evolui de forma intermitente, alternando entre períodos de exacerbação e fases de remissão, que podem ser parciais ou completas. Embora não exista cura definitiva, encontram-se disponíveis múltiplas opções terapêuticas capazes de atenuar os sintomas e melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes.^[99]

Para além do impacto físico, a psoríase pode ter repercussões psicológicas e sociais significativas, afetando de forma relevante a qualidade de vida dos pacientes. Este facto reforça a importância de uma abordagem integral, que não se limite ao tratamento dermatológico, mas que inclua igualmente o apoio psicológico e a promoção do bem-estar global do doente.^[99]

2.2.2. Epidemiologia

Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência global da psoríase varia entre 1% e 3%, embora em algumas regiões da Europa sejam reportados valores até 4,4%. A patologia é mais frequente em populações da Europa Ocidental e menos prevalente em países asiáticos.^[98,99] A prevalência é semelhante entre homens e mulheres, embora os picos de apresentação difiram: no sexo feminino, os valores mais elevados ocorrem entre os 16-22 anos e os 55-60 anos, enquanto no sexo masculino se concentram entre os 30-39 e entre os 60-79 anos.^[100]

Adicionalmente, diversos estudos indicam que os homens tendem a apresentar formas clínicas mais graves, avaliadas pelo Índice de Gravidade da Psoríase (PASI), enquanto as mulheres relatam, com maior frequência, um impacto mais expressivo na qualidade de vida.^[99,100]

2.2.3. Etiologia da Psoríase

A psoríase constitui uma doença inflamatória crónica e de natureza multifatorial, cuja expressão clínica resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Estudos genéticos identificaram dezenas de genes que estão associados a uma maior suscetibilidade de desenvolvimento da doença. Entre estes, destaca-se o locus PSORS1, localizado no cromossoma 6, no qual o alelo HLA-Cw6, confere um risco mais elevado para o desenvolvimento da patologia.^[102]

Todavia, a presença isolada desses fatores genéticos revela-se insuficiente para o desencadeamento do processo patológico. A expressão clínica da psoríase encontra-se frequentemente associada à exposição a fatores precipitantes, incluindo infeções do trato respiratório superior (particularmente por *Streptococcus*), traumatismos cutâneos (fenómeno de Koebner), consumo excessivo de álcool, tabagismo, obesidade, stress físico ou emocional, bem como a utilização de determinados fármacos, nomeadamente β -bloqueadores, lítio, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroides.^[103]

2.2.4. Mecanismo Fisiopatológico

Na psoríase, a ativação dos queratinócitos e das células do sistema imunitário induz a produção de peptídeos antimicrobianos, entre os quais se destaca o LL-37, que desempenha um papel preponderante na ativação imunológica. Este péptido forma complexos com DNA ou RNA extracelular, estimulando as células dendríticas plasmocitoides a sintetizarem interferões do tipo I (IFN- α , IFN- β). Estes interferões, por sua vez, promovem a ativação e maturação das células dendríticas mieloides, responsáveis pela libertação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , IL-23 e IL-12.^[104]

As citocinas IL-23 e a IL-12 exercem um papel essencial na diferenciação dos linfócitos T helper 17 (Th17) e T helper 1 (Th1), respetivamente. Estes linfócitos segregam mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-17, IL-22 e IFN- γ , que atuam diretamente sobre os queratinócitos, estimulando a hiperproliferação celular e alterando o processo de diferenciação epidérmica.^[104]

Os queratinócitos ativados passam, então, a produzir mais citocinas e quimiocinas promovendo o recrutamento contínuo de células do sistema imunitário e estabelecendo um circuito de retroalimentação inflamatória que sustenta a persistência e cronicidade das lesões psoriáticas^[104], conforme ilustrado na figura abaixo:

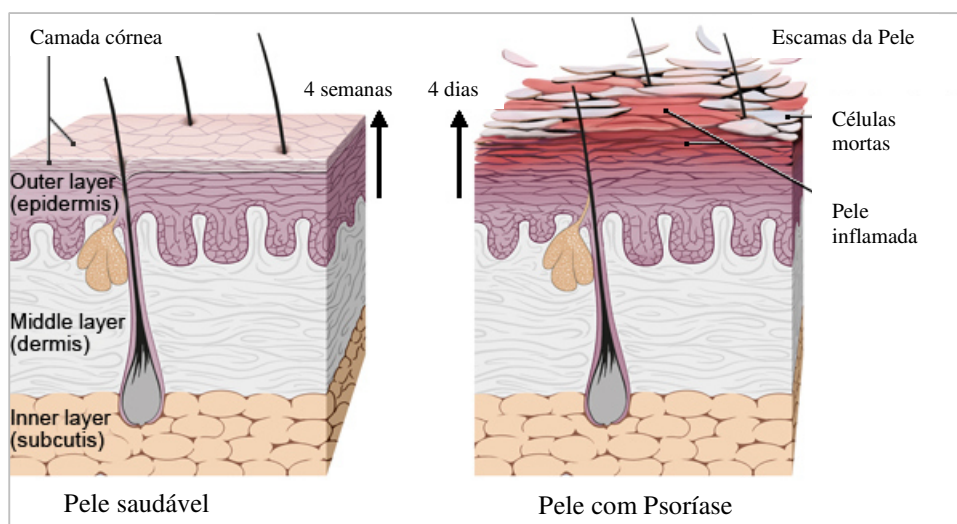


Figura 4 - Comparação da histologia da pele normal com pele psoriática, adaptado de [98]

Diversas citocinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase exercem a sua ação através da via JAK-STAT. A ligação da citocina ao seu recetor de membrana conduz à ativação das quinases Janus (JAK) associadas, que, por sua vez, fosforilam as proteínas STAT. Uma vez fosforiladas, estas proteínas, migram para o núcleo, onde regulam a expressão de genes pró-inflamatórios. Entre os membros da família JAK, destaca-se a tirosina quinase 2 (TYK2), que desempenha um papel particularmente relevante na transdução dos sinais mediados por IL-12, IL-23 e interferões do tipo I, citocinas essenciais para a diferenciação e manutenção dos linfócitos Th1 e Th17. [104,105]

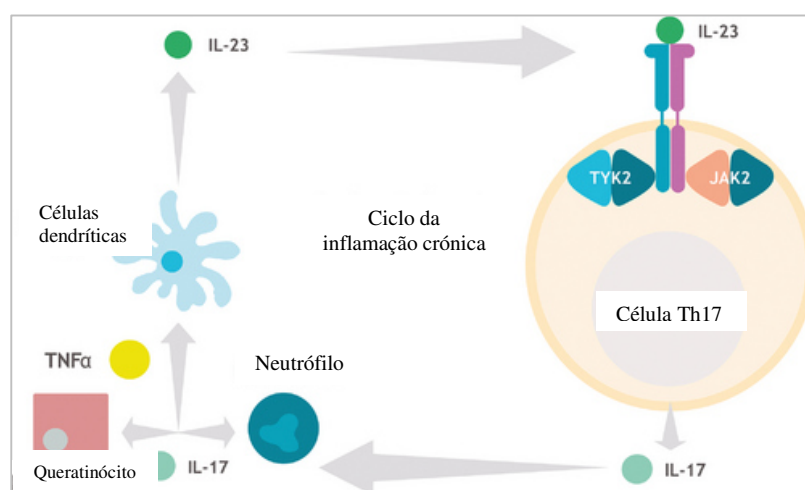


Figura 5 - Mecanismo fisiopatológico da psoríase, adaptado de [105]

2.2.5. Tipos de Psoríase

A psoríase apresenta-se sob múltiplas formas clínicas, que se distinguem entre si pela morfologia das lesões e pela sua distribuição anatómica. Cada variante clínica possui

características próprias, as quais influenciam não apenas o processo de diagnóstico, mas também a abordagem terapêutica e o impacto geral na qualidade de vida dos utentes.

De um modo geral, distinguem-se várias formas de psoríase, entre as quais se destacam a psoríase vulgar (ou em placas), a psoríase gutata, a psoríase inversa (ou flexural), a psoríase pustular, psoríase ungueal e em situações menos frequentes, a psoríase eritrodérmica.

2.2.5.1. Psoríase vulgar

A psoríase vulgar, também designada por psoríase em placas, destaca-se por ser a forma mais predominante da psoríase, representando cerca de 80% a 90% dos casos. Caracteriza-se pela presença de placas vermelhas bem delimitadas cobertas por escamas secas de tonalidade branco-prateada.

As lesões surgem, preferencialmente, nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar, exibindo, na maioria das situações, uma distribuição simétrica. A remoção das escamas pode originar pontos de sangramento, que correspondem ao sinal de Auspitz.

[98,100,106,107]



Figura 6 - Psoríase vulgar (A) e sinal de Auspitz (B), retirado de ^[108]

2.2.5.2. Psoríase gutata

A psoríase gutata constitui uma forma menos comum da doença, ocorrendo predominantemente em crianças e adolescentes. Caracteriza-se pela presença de pápulas eritematosas ou pequenas placas em forma de gota (avermelhadas), distribuídas de modo simétrico, principalmente no tronco e nos membros.

Na maioria dos casos, o seu aparecimento é precedido por uma infeção do trato respiratório superior causada por bactérias do género *Streptococcus*. Esta variante clínica é frequentemente considerada um fator predisponente para o subsequente desenvolvimento da psoríase em placas. ^[98,100,107]



Figura 7 - Psoríase guttata, retirado de ^[108]

2.2.5.3. Psoríase inversa

A psoríase inversa, também designada por psoríase flexural, localiza-se preferencialmente nas pregas cutâneas, como axilas, virilhas, região submamária, área genital e região umbilical. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se pela presença de placas eritematosas ou manchas de tonalidade avermelhada, com superfície lisa e brilhante, apresentando escassa ou inexistente descamação, em virtude da humidade típica dessas regiões. ^[98, 100, 107]



Figura 8 - Psoríase inversa, retirado de ^[108]

2.2.5.4. Psoríase pustular

A psoríase pustular caracteriza-se pelo aparecimento de múltiplas pústulas, localizadas sobre áreas de pele eritematosa. Pode manifestar-se de forma localizada, designadamente na variante palmoplantar, ou de forma generalizada, envolvendo extensas superfícies corporais. Esta forma clínica pode ocorrer de forma isolada ou em associação com a psoríase em placas. ^[98,100,107]



Figura 9 - Forma de psoríase pustular, retirado de ^[108]

2.2.5.5. Psoríase ungueal

A psoríase ungueal caracteriza-se pela presença de alterações estruturais e cromáticas nas unhas das mãos e dos pés. Entre as manifestações mais comuns destacam-se as depressões puntiformes na superfície da unha (conhecidas como *pitting*), a onicólise (separação parcial da placa ungueal do leito ungueal), as manchas de óleo (descoloração castanho-amarelada do leito ungueal), a distrofia ungueal (deformação e perda da integridade da lâmina ungueal) e a hiperqueratose subungueal (espessamento da camada queratósica sob a unha).^[98,107]



Figura 10 - Forma de psoríase ungueal retirado de ^[108]

2.2.5.6. Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica constitui uma forma grave e rara da doença, caracterizada pelo envolvimento de grande parte da superfície corporal, com eritema difuso e descamação extensa. Pode desenvolver-se a partir de qualquer uma das variantes clínicas da psoríase e representa uma situação clínica potencialmente grave, em virtude do risco de complicações sistêmicas, entre as quais se incluem hipotermia, infecções e insuficiência cardíaca.^[98,100]

2.2.6. Comorbidades associadas à psoríase

A psoríase é uma doença autoimune de caráter crônico e natureza sistêmica, associando-se a um conjunto alargado de comorbidades. Entre as mais frequentemente observadas destacam-se a obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença inflamatória intestinal, ansiedade, depressão e doenças cardiovasculares. A relação entre estas condições e a psoríase pode ser parcialmente explicada pela ação de moléculas inflamatórias comuns envolvidas na fisiopatologia da doença, bem como por fatores de risco partilhados que frequentemente contribuem para o seu desencadeamento.^[109]

No domínio das alterações metabólicas, os pacientes com psoríase apresentam maior propensão para desenvolver hipertensão, obesidade, dislipidemia e DMT2. Estas

condições favorecem a ocorrência de aterosclerose e aumentam significativamente o risco de eventos cardiovasculares graves, como o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. A gravidade da patologia correlaciona-se positivamente com o risco de desenvolvimento destas condições, sendo este proporcional à extensão e severidade da doença. ^[110]

No que respeita às doenças inflamatórias intestinais, nomeadamente a doença de Crohn e a colite ulcerosa, observa-se uma associação consistente com a psoríase, atribuída à partilha de mecanismos imunológicos comuns, o que explica a ocorrência simultânea destas patologias. ^[111]

Adicionalmente, verifica-se uma maior prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos com psoríase, sobretudo naqueles que apresentam obesidade e resistência à insulina. Nestes casos, observa-se também uma maior propensão para progressão da fibrose hepática, quando comparados com a população geral. ^[112,113]

2.2.6.1. Artrite psoriática

A artrite psoriática constitui uma manifestação inflamatória sistémica frequentemente associada à psoríase cutânea, caracterizando-se como um distúrbio musculoesquelético que promove degeneração articular progressiva e redução da capacidade funcional das articulações afetadas. Esta condição afeta aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos com psoríase, sendo o risco particularmente elevado em pacientes com formas mais graves da doença. A probabilidade de desenvolvimento de artrite psoriática é ainda mais acentuada em determinadas apresentações clínicas, nomeadamente, na psoríase inversa, e na presença de antecedentes familiares da doença. ^[114]

2.2.7. Tratamento da Psoríase

A escolha do tratamento da psoríase depende de múltiplos fatores, incluindo a gravidade das lesões, a extensão da superfície corporal afetada, a presença de comorbidades associadas e a adesão do utente à terapia prescrita. Um diagnóstico rigoroso é fundamental, devendo contemplar uma análise detalhada da história clínica, o despiste de patologias com apresentações semelhantes à psoríase bem como a avaliação de antecedentes familiares e hábitos de vida.

De forma geral, a psoríase é classificada em leve, moderada ou grave, consoante a extensão da superfície corporal afetada e da intensidade das lesões. Quando, a área corporal comprometida é inferior a 3 % da superfície total, esta é considerada leve, sendo

o tratamento predominantemente baseado em terapias tópicas. Nos casos em que a psoríase afeta entre 3% e 10% da superfície corporal, classifica-se como moderada, enquanto uma extensão superior a 10% corresponde a uma forma grave, em que habitualmente se recorre a fármacos sistêmicos convencionais ou biológicos.^[115,116]

2.2.7.1. Tratamento Tópico

O tratamento tópico é considerado de primeira linha, constituindo a terapia fundamental nas formas mais leves da psoríase. Os fármacos tópicos podem ser administrados isoladamente ou em combinação, e desempenham um papel relevante como adjuvantes em casos de psoríase moderada a grave, sendo utilizados em associação com terapias sistêmicas ou fototerapia.^[115]

Corticosteroides

Os corticosteroides tópicos exercem a sua ação ao reduzir a resposta inflamatória e inibir a hiperproliferação dos queratinócitos. A escolha da potência e da forma farmacêutica deve ser orientada pela localização anatômica das lesões. Apesar da sua elevada eficácia, o uso prolongado destes fármacos durante episódios agudos da doença não é recomendado, devido à ocorrência de efeitos adversos, tais como atrofia dérmica e epidérmica, alterações na pigmentação e telangiectasias, limitando a sua utilização contínua.^[117,118]

Análogos da vitamina D (calcipotriol)

Os análogos da vitamina D, como o calcipotriol, contribuem para a regulação da renovação celular epidérmica e para a redução da descamação característica da psoríase. Podem ser utilizados em associação ou em regime alternado com corticosteroides, estratégia que permite aumentar a eficácia terapêutica e diminuir o risco de descontinuação do tratamento.

Estes fármacos apresentam um perfil de segurança favorável, contudo, quando combinados com fototerapia, recomenda-se a aplicação após a exposição à radiação ultravioleta, já que a luz ultravioleta pode degradar o composto.^[115,119]

Inibidores tópicos de calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus)

A calcineurina é uma proteína citoplasmática que, quando ativada, participa na produção de citocinas pró-inflamatórias. Os inibidores tópicos de calcineurina, como o tacrolimus e o pimecrolimus, bloqueiam a ativação das células T e reduzem a produção destas citocinas. Estes fármacos são particularmente indicados para áreas cutâneas delicadas, como rosto e as axilas. O efeito adverso mais frequentemente observado é a sensação de

ardor local, sobretudo em regiões já inflamadas, podendo ser atenuado mediante aplicação prévia de um corticosteroide. ^[115]

Retinoides (tazaroteno)

Os retinoides tópicos, como o tazaroteno, atuam reduzindo a inflamação e a proliferação dos queratinócitos, promovendo a diferenciação celular. Podem causar irritação cutânea, contudo, quando utilizados em combinação com corticosteroides ou análogos da vitamina D, observa-se uma melhoria da tolerabilidade e um aumento da eficácia terapêutica. Estes fármacos podem igualmente ser associados à fototerapia, potencializando o efeito do tratamento. ^[117]

Queratolíticos (ácido salicílico)

O ácido salicílico é um queratolítico amplamente utilizado, uma vez que facilita a remoção das escamas e potencia a penetração de outros fármacos na pele. Contudo, a sua aplicação deve ser criteriosa em áreas extensas, devido ao risco de absorção sistêmica. ^[115]

2.2.7.2. Terapia sistêmica

Nos casos de psoríase moderada a grave, os tratamentos sistêmicos orais constituem frequentemente a terapia de primeira linha. Estes fármacos podem ser utilizados em situações de lesões localizadas ou quando as terapias tópicas se revelam insuficientes, proporcionando um controlo mais eficaz da doença. ^[115,120]

Fármacos Sistêmicos Convencionais

Os fármacos convencionais incluem metotrexato, ciclosporina e acitretina, apresentando mecanismos de ação distintos e perfis de segurança específicos. O metotrexato atua inibindo a síntese de DNA e a proliferação celular. A ciclosporina é um imunossupressor bloqueando a ativação dos linfócitos T. A acitretina, um retinóide oral, regula a diferenciação e proliferação celular.

Estes fármacos demonstraram elevada eficácia, porém a sua utilização prolongada associa-se a risco elevado de toxicidade hepática e renal, bem como a hipertensão e nefrotoxicidade, tornando necessária a vigilância laboratorial periódica. ^[115,120]

Pequenas Moléculas Orais

O apremilast atua como inibidor da fosfodiesterase-4, reduzindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Em termos de eficácia, o seu efeito é inferior ao observado com fármacos biológicos de última geração. ^[115,120]

Agentes Biológicos

Os agentes biológicos dirigem-se a alvos específicos do sistema imunitário. Entre estes destacam-se os inibidores do TNF- α , de primeira geração, (etanercept, infliximab e adalimumab) que bloqueiam a ação desta citocina, a qual desempenha um papel central na inflamação associada à psoríase. Mais recentemente, foram desenvolvidos os inibidores da IL-23 (ustekinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) e da IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab), oferecendo opções terapêuticas com alta especificidade e eficácia. ^[115,120]

2.2.7.3. Fototerapia

A fototerapia consiste na exposição controlada da pele a diferentes tipos de radiação ultravioleta, incluindo UV-B de banda estreita (NB-UVB), UV-B de banda larga e PUVA (psoraleno + UV-A). Entre estas modalidades, a NB-UVB é geralmente preferida devido à sua maior eficácia na redução das lesões cutâneas e ao menor risco de efeitos adversos, como queimaduras ou fotoenvelhecimento, atuando principalmente através da indução da apoptose dos queratinócitos. A PUVA apresenta também eficácia terapêutica, mas está associada a um maior risco de cancro da pele, sendo sobretudo indicada em casos de psoríase que afetam as palmas das mãos e plantas dos pés. Os efeitos adversos mais frequentes incluem eritema, prurido e fotoenvelhecimento. ^[115,120]

2.2.8. Novas abordagens terapêuticas

Apesar dos avanços recentes, o tratamento da psoríase continua a apresentar desafios relevantes. As terapias tópicas mantêm-se eficazes nas formas leves e em situações pontuais, mas revelam-se limitadas em doentes com extensa área corporal afetada, exigindo aplicação diária e apresentando, por vezes, pouca eficácia. Os tratamentos sistêmicos convencionais, como metotrexato, ciclosporina e acitretina, são eficazes em casos moderados a graves, embora a sua utilização prolongada implique risco de toxicidade cumulativa.^[120] A fototerapia, por sua vez, apresenta riscos de fotoenvelhecimento e cancro da pele quando usada cronicamente.^[121]

Os agentes biológicos representaram um avanço significativo, proporcionando taxas de resposta superiores, mas apresentam limitações como administração parenteral, custo elevado e necessidade de monitorização clínica contínua, devido ao risco de infeções e efeitos imunossupressores.^[122]

Assim, apesar da diversidade terapêutica, permanecem lacunas importantes na gestão da psoríase, reforçando a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Recentemente, surgiram fármacos inovadores, como o deucravacitinib, que oferecem perspectivas promissoras para o controlo da doença.

2.2.8.1. Deucravacitinib: Inibidor da TYK2

Aprovado pela EMA, em março de 2023, o deucravacitinib constitui o primeiro inibidor oral de uma nova subclasse terapêutica para a psoríase. Trata-se de um inibidor seletivo da proteína tirosina quinase 2 (TYK2), membro da família das Janus quinases (JAK).^[123] Diferencia-se por atuar de forma altamente seletiva sobre a tirosina quinase 2, ligando-se ao domínio regulador da TYK2 e promovendo uma inibição alostérica, o que lhe confere menor interação com outras quinases.^[124]

Ao inibir a TYK2, o deucravacitinib bloqueia a sinalização mediada por IL-23 e interferões tipo I, reduzindo a ativação das células Th17 e Th1 e, consequentemente, a produção de citocinas inflamatórias, como IL-17 e IL-22. Este mecanismo permite interromper a cascata inflamatória característica da psoríase, diminuindo a hiperproliferação dos queratinócitos e a inflamação cutânea, sem comprometer funções essenciais de outras vias.^[125]

Farmacocinética

O deucravacitinib é administrado por via oral e apresenta absorção quase completa, atingindo a concentração plasmática máxima entre 2 a 3 horas após a administração. Possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 99% e uma semivida de 10 horas, permitindo administração diária. Este fármaco é principalmente metabolizado no fígado e eliminado predominantemente pelas fezes, sendo uma pequena parte eliminada pelos rins.^[126]

Segurança

Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluem nasofaringite, diarreia e acne, sem terem sido relatados aumentos significativos no risco de infeções graves ou de eventos cardiovasculares maiores. Estudos demonstram que os pacientes conseguem manter os benefícios clínicos do tratamento até três anos, apresentando um perfil de segurança consistente ao longo de cinco anos.^[126,128]

Eficácia

O deucravacitinib foi avaliado em ensaios clínicos de fase 3 envolvendo pacientes com psoríase em placas de moderada a grave, sendo comparado com placebo e com apremilast,

um tratamento oral previamente utilizado na doença. Após 16 semanas, os pacientes tratados com deucravacitinib apresentaram melhorias significativamente superiores em relação aos outros grupos, evidenciando maior eficácia clínica.^[127] Para além da redução das lesões cutâneas, verificou-se uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes.^[128]

2.2.8.2. Terapias Emergentes

Nos últimos anos, a investigação para o tratamento da psoríase tem registado avanços significativos, com particular destaque para o desenvolvimento de terapias orais de ação dirigida. Um exemplo promissor é o icotrokinra, um peptídeo oral que atua de forma seletiva sobre o recetor da IL-23. Resultados de ensaios clínicos demonstraram que este fármaco promove uma redução significativa das lesões cutâneas, com até 75% dos pacientes a atingirem pele completamente limpa após 24 semanas de tratamento.^[129]

Outro fármaco em desenvolvimento é o brepocitinib, um inibidor oral das vias TYK2/JAK1, que apresentou resultados superiores ao placebo na redução dos sintomas da artrite psoriática. Os estudos realizados indicam ainda um perfil de segurança favorável, com efeitos adversos geralmente leves a moderados.^[130]

Estes avanços refletem uma tendência crescente no desenvolvimento de terapias orais que aliam elevada eficácia clínica à conveniência da administração oral, embora ainda se encontrem em fase experimental e não integrem, por enquanto, os protocolos terapêuticos estabelecidos.

2.2.10. Conclusão

A evolução do tratamento da psoríase reflete um progresso claro na precisão terapêutica. As terapias tópicas e a fototerapia continuam a ser eficazes, sobretudo em formas leves da doença, embora apresentem limitações associadas à adesão ao tratamento e a efeitos adversos. Os fármacos sistémicos convencionais demonstram eficácia em casos moderados a graves, mas o uso prolongado destes está condicionado pela toxicidade cumulativa e pela necessidade de monitorização laboratorial. Os fármacos biológicos mais recentes proporcionaram ganhos significativos na eficácia terapêutica e na qualidade de vida dos utentes, ainda que exijam administração parenteral e vigilância clínica contínua.

O surgimento de inibidores orais seletivos, como o deucravacitinib, constitui um avanço relevante, combinando eficácia clínica, seletividade molecular e um perfil de segurança aprimorado em comparação com outros inibidores não seletivos. Estes fármacos

oferecem a conveniência da administração oral, promovem respostas clínicas sustentadas e melhoria da qualidade de vida, enquanto reduzem o risco de efeitos adversos sistêmicos graves.

Em síntese, o tratamento da psoríase tem evoluído para uma abordagem mais personalizada, centrada em alvos imunológicos específicos e no equilíbrio entre eficácia e segurança, oferecendo aos doentes, terapias mais duradouras, seguras e adaptadas às suas necessidades.

Conclusão global

O estágio curricular constituiu uma etapa decisiva na minha formação enquanto futura farmacêutica, permitindo consolidar os conhecimentos teóricos através da prática diária e aproximando-me da realidade do contexto profissional. Cada experiência vivida, quer na farmácia comunitária, quer na farmácia hospitalar, contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento das minhas competências técnicas, interpessoais e comunicacionais, todas essenciais para o exercício responsável e ético da profissão.

O contacto direto com utentes e com equipas multidisciplinares proporcionou uma visão abrangente da complexidade e responsabilidade do trabalho farmacêutico, reforçando a importância da adaptabilidade, do rigor e da iniciativa no contexto profissional. Esta experiência permitiu compreender de forma clara o impacto do farmacêutico na saúde e no bem-estar das pessoas, consolidando a consciência sobre o papel ativo que este desempenha na sociedade.

Em síntese, este estágio, devidamente documentado neste relatório, constituiu um marco de crescimento académico e pessoal, preparando-me de forma sólida para integrar o mercado de trabalho com competência e elevado sentido ético. Sinto-me preparada para desempenhar a profissão farmacêutica com rigor, profissionalismo e responsabilidade, contribuindo para a promoção da saúde, para a melhoria contínua dos serviços e para um atendimento humanizado e centrado no utente.

Bibliografia

- 1 - S. Gomes, P. Broeiro-Gonçalves, C. Meireles. Prescrição de benzodiazepinas e outros sedativos na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo de 2013 a 2020: um estudo retrospectivo. *Acta Med Port.* 2023;36(4):264–274. [Online] Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/18680/15467/114178> [Acedido a 15 de abril de 2025]
- 2 - INFARMED, I.P. Utilização de benzodiazepinas e análogos (relatório). Direção de Informação e Planeamento Estratégico; 2017. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cidadaos/saber-mais-sobre/campanhas..>, [Acedido a 15 de abril 2025]
- 3 - A.N. Edinoff, C.A. Nix, J. Hollier, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 2021;13(4):594–607. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8629021/>
- 4 - M.P. Goldschen-Ohm. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules.* 2022;12(12):1784. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9775625/>
- 5 - Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines [Online]. National Library of Medicine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
- 6 - J.G. Whitwam, R. Amrein. Pharmacology of flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;108:3–14. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8693922/>
- 7 - Sharbaf Shoar N, Saadabadi A. Flumazenil [Online]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>
- 8 - M.P. Goldschen-Ohm. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules.* 2022;12(12):1784. [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/12/1784>
- 9 - Nelson LS. Alcohol Withdrawal and Flumazenil: Not for the Faint of Heart. *Journal of Medical Toxicology.* 2014 Mar 5;10(2):123–5

- 10 - Infarmed. Infomed [Online]. extranet.infarmed.pt. 2023. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 18 de abril 2025]
- 11 - Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. Medicine [Online]. 2023 Oct 6;102(40): e35285–5. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/10060/vascular_complications_of_diabetes_a_narrative.79.aspx
- 12 - Eledrisi MS, Elzouki AN. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences [Online]. 2020 Aug 20;8(3):165–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952507/>
- 13 - Insulin lispro: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. Drugbank.com. DrugBank; 2017 Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00046?utm_source. [Acedido a 20 de abril de 2025]
- 14 - Islam N, Khanna NR, Zito PM. Insulin Lispro [Online]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507840/>
- 15 - Kim T, Xuan Dat Dao, Nguyen D, Duc Huy Luu, Bui TM, Thi Huong Lê, et al. Insulin signaling and its application. Frontiers in Endocrinology [Online]. 2023 Aug 17;14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10469844/>
- 16 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Online]. [cited 2024 Jan 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 20 de abril 2025]
- 17 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/humalog-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 20 de abril 2025]
- 18 - Comissão Europeia. Apidra, INN-insulin glulisine. 2014 Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20141001129819/annx_129819_pt.pdf [Acedido a 20 de abril 2025]
- 19 - Seara.com. Colesterol Elevado: o que é e como prevenir [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/detalhes.php?id=3449> [Acedido a 20 de abril 2025]

- 20 - Bansal AB, Cassagnol M. Antilipemic Agents, HMG-CoA Reductase Inhibitors [Online]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>
- 21 - Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. Circulation. 2004 Jun 15;109(23_suppl_1):III-39III-43.
- 22 - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Hipercolesterolemia familiar continua subdiagnosticada em Portugal. Lisboa: INSA; 2023. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/hipercolesterolemia-familiar-continua-subdiagnosticada-em-portugal/> [Acedido a 3 de maio de 2025]
- 23 - Zhang L, Shi Y, Liang B, Li X. An overview of the cholesterol metabolism and its proinflammatory role in the development of MASLD. Hepatology Communications [Online]. 2024 May 1 ;8(5):e0434. Available from: https://journals.lww.com/hepcomm/fulltext/2024/05010/an_overview_of_the_cholesterol_metabolism_and_its.12.aspx?context=featuredarticles&collectionid=1 [Acedido a 10 de maio de 2025]
- 24 - Seara.com. Qual o melhor horário de toma das estatinas? [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-o-melhor-horario-de-toma-das-estatinas/> [Acedido a 10 de maio de 2025]
- 25 - INFOMED. Infomed [Online]. extranet.infarmed.pt. 2023. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 10 de maio de 2025]
- 26 - Seara.com. Medicamentos para o tratamento do colesterol elevado [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/detalhes.php?id=3455>. [Acedido a 10 de maio de 2025]
- 27 - Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. International Journal of Dermatology [Online]. 2010 Aug 30;49(9):978–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x>
- 28 - Brar G, Dhaliwal A, Brar AS, Manasa Sreedevi, Ahmadi Y, Irfan M, et al. A Comprehensive Review of the Role of UV Radiation in Photoaging Processes Between Different Types of Skin. Cureus [Online]. 2025 Mar 24;17(3). Available from: https://www.cureus.com/articles/341779-a-comprehensive-review-of-the-role-of-uv-radiation-in-photoaging-processes-between-different-types-of-skin?score_article=true#

- 29 - Gabros S, Zito PM. Sunscreens And Photoprotection [Online]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537164/>
- 30 - Smijs T, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. Nanotechnology, Science and Applications [Online]. 2011 Oct 13;4(4):95–112. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781714/>
- 31 - Ekstein SF, Hylwa S. Sunscreens: A Review of UV Filters and Their Allergic Potential. Dermatitis. 2022 Oct 21; Publish Ahead of Print
- 32 - Introduction to Sunscreens and Their UV Filters [Online]. www.ncbi.nlm.nih.gov. National Academies Press (US); 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587270/>
- 33 - Jesus A, Mota S, Torres A, Cruz MT, Sousa E, Almeida IF, et al. Antioxidants in Sunscreens: Which and What For? Antioxidants [Online]. 2023 Jan 1;12(1):138. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/1/138>
- 34 - Center. Sunscreen: How to Help Protect Your Skin from the Sun [Online]. U.S. Food and Drug Administration. 2025. Available from: https://www.fda.gov/drugs/understanding-over-counter-medicines/sunscreen-how-help-protect-your-skin-sun?utm_source
- 35 - Seara.com. Fotoproteção. Usufruir do sol, evitando os seus riscos [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2018. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/fotoprotecao-usufruir-do-sol-evitando-os-seus-riscos>. [Acedido a 10 junho de 2025]
- 36 - Tardy AL, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. Nutrients [Online]. 2020 Jan 16;12(1):228. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7019700/>
- 37 - National Institutes of Health. Magnesium [Online]. National Institutes of Health. 2022. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/> . [Acedido a 10 junho de 2025]
- 38 - Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, et al. Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. Nutrients. 2020 Nov 28;12(12):3672
- 39 - Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. Nutrition (Burbank, Los Angeles

- County, Calif) [Online]. 2021 Sep 1;89:111294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111673/> [Acedido a 16 junho de 2025]
- 40 - Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients*. 2019 Jul 20;11(7):1663.
- 41 - Ansley. 10 Types of Magnesium (and What to Use Each For) [Online]. Healthline. Healthline Media; 2019. Available from: https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-types?utm_source
- 42 - Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. *Biological Trace Element Research*. 2019 Feb 13;192(2):244–51
- 43 - UHBlog. Which Type of Magnesium Is Right for Your Symptoms? [Online]. Uhhospitals.org. University Hospitals; 2025 Available from: https://www.uhhospitals.org/blog/articles/2025/04/which-type-of-magnesium-is-right-for-your-symptoms?utm_source. [Acedido a 17 junho de 2025]
- 44 - Schuster J, Igor Cycelskij, Lopresti A, Hahn A. Magnesium Bisglycinate Supplementation in Healthy Adults Reporting Poor Sleep: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nature and Science of Sleep* [Online]. 2025 Aug 1;Volume 17:2027–40. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12412596/>
- 45 - Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. *Nutrients*. 2019 Jul 20;11(7):1663. [Acedido a 17 junho de 2025]
- 46 - Pajuelo D, Meissner JM, Negra T, Connolly A, Mullor JL. Comparative Clinical Study on Magnesium Absorption and Side Effects After Oral Intake of Microencapsulated Magnesium (MAGSHAPETM Microcapsules) Versus Other Magnesium Sources. *Nutrients*. 2024 Dec 18;16(24):4367. [Acedido a 17 junho de 2025]
- 47 - Smoking: Health at a Glance 2023 [Online]. OECD. 2023. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2023_7a7afb35-en/full-report/smoking_c76883d3.html?utm_source . [Acedido a 18 de junho de 2025]
- 48 - Portugal | Global Action to End Smoking [Online]. Global Action to End Smoking. 2024. Available from: <https://globalactiontoendsmoking.org/research/tobacco-around-the-world/portugal/>. [Acedido a 18 de junho de 2025]
- 49 - Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* [Online]. 2020 Jun

- 23;27(5):349–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-020-00396-9>
- 50 - Puljević C, Stjepanović D, Meciar I, Kang H, Chan G, Morphet K, et al. Systematic review and meta-analyses of cytosine to support tobacco cessation. *Addiction* [Online]. 2024 Jul 4 ;119(10):1713–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38965792/>
- 51 - Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Online]. 2023 Jul 11 ;330(2):152–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37432430/>
- 52 - Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 18;371(25):2353–62
- 53 - Livingstone-Banks J, Fanshawe T, Thomas KH, Theodoulou A, Hajizadeh A, Hartman L, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *The Cochrane library*. 2023 Jun 28;2023(6)
- 54 - Infarmed. Infomed [Online]. extranet.infarmed.pt. 2023. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 20 de junho de 2025]
- 55 - Astroug H, Simeonova R, Kassabova L, Danchev N, Svinarov D. Pharmacokinetics of cytosine after single intravenous and oral administration in rabbits. *Interdisciplinary Toxicology*. 2010 Jan 1;3(1).
- 56 - Saúde Sustentável: de tod@s para tod@s SAÚDE DA POPULAÇÃO EM PORTUGAL [Online]. Available from: https://pns.dgs.pt/files/2023/02/PNS2021-2030_Saude-da-Populacao-em-Portugal.pdf [Acedido a 2 de julho]
- 57 - [Diariodarepublica.pt](https://diariodarepublica.pt). 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/3390-2025-911131335>. [Acedido a 2 de julho]
- 58 - Statistics Portugal - Web Portal [Online]. [Www.ine.pt](http://www.ine.pt). 2021 Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdestbou=715367569&DESTAQUEStema=55538&DESTAQUESmodo=2 [Acedido a 2 de julho de 2025]
- 59 - SNS 24 [Online]. [Sns24.gov.pt](https://www.sns24.gov.pt). 2015. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/obesidade/> [Acedido a 2 de julho]

- 60 -Atlas Mundial da Obesidade 2025 [Online]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/PBO---Atlas-Mundial-da-Obesidade---WOF-2025-PT-BR.pdf>. [Acedido a 2 de julho de 2025]
- 61 - Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and Advances in Therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024 Sep 18;9(1):1–29
- 62 - Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metabolism. 2018 Apr 3;27(4):740–56.
- 63 - Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. Neurochemistry international [Online]. 2019 Sep 1;128(128):94–105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081944/>
- 64 - Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. Diabetes, Obesity and Metabolism [Online]. 2012 Aug 1;15(1):15–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556522/>
- 65 - Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. Physiological Reviews [Online]. 2018 Jan 1;98(1):117–214. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5866358/>
- 66 - Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Diabetes Therapy. 2015 Aug 14;6(3):239–56
- 67 -Yuan X, Gao Z, Hao Z, Ma H, Duan K, Yang CY. Effect of long-acting versus short-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists on improving body weight and related metabolic parameters in type 2 diabetes: A head-to-head meta-analysis. PubMed. 2023 Oct 27;102(43):e35739–9
- 68 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 15 de julho de 2025]
- 69 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf [Acedido a 15 de julho de 2025]

- 70 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 15 de julho de 2025]
- 71 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 20 de julho de 2025]
- 72 - Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. New England Journal of Medicine [Online]. 2025 May 11;393(1). Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2416394>
- 73 - Kalra S, Sahay R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy. 2020 Jul 28
- 74 - Stewart J. Ozempic (semaglutide) FDA Approval History [Online]. Drugs.com. 2025. Available from: <https://www.drugs.com/history/ozempic.html>.
- 75 - MacIsaac RJ. Semaglutide: a key medication for managing cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Future cardiology [Online]. 2025 Mar;1–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40458885/>
- 76 - Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine [Online]. 2016 Nov 10;375(19):1834–44. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607141?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- 77 -Sharath Kommu, Whitfield P. Semaglutide [Online]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Mar 23]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/?utm_source
- 78 - Yang J, Gu Y, Chen H, Wang H, Hong L, Li B, et al. Tirzepatide’s innovative applications in the management of type 2 diabetes and its future prospects in cardiovascular health. Frontiers in Pharmacology [Online]. 2024 Aug 28;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39263564/>
- 79 - Schneck K, Shweta Urva. Population pharmacokinetics of the GIP/GLP receptor agonist tirzepatide. CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology. 2024 Feb 14;13(3):494–503

- 80 - Mounjaro | European Medicines Agency (EMA) [Online]. European Medicines Agency (EMA). 2022 . Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro?utm_source [Acedido a 20 de Agosto]
- 81 - Corrao S, Pollicino C, Maggio D, Torres A, Argano C. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. *Frontiers in Endocrinology*. 2024 Jun 24;15
- 82 - Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2022 Dec 23
- 83 - Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Sirel Gurbuz, et al. Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *The New England Journal Of Medicine* [Online]. 2023 Jun 26;389(6). Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2301972>
- 84 - Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine* [Online]. 2024 Jun 10; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03018-2>
- 85 - Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Jun 23;389(10)
- 86 - Dutta D, Lakshmi Nagendra, Anne B, Kumar M, Sharma M, A. B. M. Kamrul Hasan. Orforglipron, a novel non-peptide oral daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: A systematic review and meta-analysis. *Obesity science & practice* [Online]. 2024 Feb 26;10(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10896246/>
- 87 - He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases. *JAMA Internal Medicine*. 2022 Mar 28;182(5)
- 88 - Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Jonasson C, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study. *BMJ* [Online]. 2024 Apr 10;385:e078225. Available from: <https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-078225.short>
- 89 - alleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, Umapathysivam MM, Quast DR, Rayner CK, et al. Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists

- and Tirzepatide. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Online]. 2024 Oct 17;110(1). Available from: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/clinem/dgae719/7824836>
- 90 - Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA [Online]. 2023 Oct 5;330(18). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810542>
 - 91 - Ghusn W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. Obesity Pillars. 2024 Dec;12:100127
 - 92 - Lomeli LD, Kodali AM, Tsushima Y, Mehta AE, Pantalone KM. The incidence of acute pancreatitis with GLP-1 receptor agonist therapy in individuals with a known history of pancreatitis. Diabetes Research and Clinical Practice [Online]. 2024 Aug 5 [cited 2024 Oct 4];215:111806–6. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(24\)00716-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(24)00716-2/fulltext)
 - 93 - Neeland IJ, Linge J, Birkenfeld AL. Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. Diabetes Obesity and Metabolism. 2024 Jun 27.
 - 94 - Wang W, Green D, Ibrahim R, Abdelnabi M, Pham HN, Forst B, et al. Navigating Sarcopenia Risks in GLP-1RA Therapy for Advanced Heart Failure. Biomedicines [Online]. 2025 May 2 13(5):1108–8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12109496/>
 - 95 - Wilding JPH. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]. 2022 May 19;24(8):1553–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35441470/>
 - 96 - Availability of Medicines [Online]. Infarmed.pt. 2022 Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed-en/availability-of-medicines> [Acedido a 29 de Agosto]
 - 97 - Diariodarepublica.pt. 2025. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/170-2025-914597191> [Acedido a 29 de Agosto]

- 98 - Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Psoriasis: Overview [Online]. www.ncbi.nlm.nih.gov. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279447/>.
- 99 - Skayem C, Taieb C, Halioua B, Baissac C, Saint Aroman M. Epidemiology of Psoriasis: A Worldwide Global Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2025 Mar 18;105: adv42945.
- 100 - Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine (London, England)*. 2021 May 1;21(3):170–3.
- 101 - Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*. 2019 Oct 15;182(4):840–8.
- 102 - Fine Mapping of the Psoriasis Susceptibility Gene PSORS1: A Reassessment of Risk Associated with a Putative Risk Haplotype Lacking HLA-Cw6. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 May;124(5):921–30
- 103 - Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J, et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Feb 12;22(1)
- 104 - Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* [Online]. 2019 Mar 23;20(6):1475. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6471628/>
- 105 - Ghoreschi K, Augustin M, Baraliakos X, Krönke G, Schneider M, Schreiber S, et al. TYK2 inhibition and its potential in the treatment of chronic inflammatory immune diseases. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021 Sep 27;19(10):1409–20
- 106 - Badri T, Kumar P, Oakley AM. Plaque Psoriasis [Online]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430879/>
- 107 - Salgado-Boquete L, Carrascosa JM, Llamas-Velasco M, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchón I. A New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis? *Life* [Online]. 2021 Jun 29 11(7):627. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307918/>
- 108 - Pinheiro DP. Fotos de psoríase (todos os tipos) | MD.Saúde [Online]. www.mdsaude.com. Available from: <https://www.mdsaude.com/dermatologia/fotos-de-psoríase/>. [Acedido a 5 de Setembro de 2025]

- 109 - Chiu M, Ni C. Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology [Online]. 2014 Apr;119. Available from: <https://dx.doi.org/10.2147%2FCCID.S44843>
- 110 - Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology [Online]. 2021 Apr 6;77(13):1670–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795041/>
- 111 - Shadi Tabbarah, Sulaiman H, Owusu FA, Joshi MR, Nitheesha Reddy Marepalli, Pino N, et al. Shared Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: Unraveling the Connection. Cureus. 2024 Sep 25
- 112 - Kłujso EH, Parcheta P, Witkowska AB, Kręcis B. Non-alcoholic Fatty liver Disease in Patients with Psoriasis - Therapeutic Implications. Advances in Dermatology and Allergology. 2020;37(4):468–74
- 113 - Yongpisarn T, Namasondhi A, Iamsung W, Rattanakaemakorn P, Suchonwanit P. Liver fibrosis prevalence and risk factors in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine. 2022 Dec 15;9
- 114 - Merola JF, Tian H, Patil D, Richardson C, Scott A, Chen YH, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis stratified by psoriasis disease severity: Retrospective analysis of an electronic health records database in the United States. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 Apr;86(4):748–57.
- 115 - Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. International Journal of Molecular Sciences [Online]. 2023 Jan 1;24(17):13313. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13313>
- 116 - Yee D, Armstrong AW. Re-Classification of Psoriasis Severity: Perspectives and Controversy. Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [Online]. 2022 Jan 7(1):7–8. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11361511/?utm_source=
- 117 - Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009 Apr;60(4):643–59
- 118 - Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. International Journal of Endocrinology [Online]. 2012;2012(1):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508578/>

- 119- Lebwohl M, Quijije J, Gilliard J, Rollin T, Watts O. Topical Calcitriol is Degraded by Ultraviolet Light. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 Aug 19;121(3):594–5.
- 120 - Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Nov;34(11):2461–98
- 121 - Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 Sep;81(3):775–804
- 122 - Fiorillo G, Ibba L, Gargiulo L, Narcisi A, Costanzo A, Valenti M. Effectiveness and Safety of Biological Therapies in Very Severe Plaque Psoriasis: A Real-Life Retrospective Study. *Journal of personalized medicine*. 2024 Feb 7;14(2):186–6.
- 123 - Sotyktu | European Medicines Agency (EMA) [Online]. European Medicines Agency (EMA). 2023 . Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu#overview> [Acedido a 10 de setembro de 2025]
- 124 - Catlett IM, Gao L, Hu Y, Banerjee S, Krueger JG. Pharmacodynamic Response to Deucravacitinib, an Oral, Selective, Allosteric TYK2 Inhibitor, in a Global, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Psoriasis Trial. *Dermatology and Therapy*. 2024 Sep 16;14(10):2827–39
- 125 - Kalola UK, Alberty A, Sheehy C. Deucravacitinib [Online]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606109/>.
- 126 - ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158608/anx_158608_pt.pdf , [Acedido a 10 de setembro de 2025]
- 127- Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Online]. 2022 Jul 9;88(1): S0190-9622(22)022563. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820547/>

- 128- Armstrong AW, Augustin M, Beaumont JL, Pham TP, Hudgens S, Gordon KB, et al. Deucravacitinib Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 Randomized POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. *Dermatology and Therapy*. 2024 Jul 30;
- 129- Icotrokinra delivered an industry-leading combination of significant skin clearance with demonstrated tolerability in a once daily pill in Phase 3 topline results [Online]. JNJ.com. 2024 Available from: https://www.jnj.com/media-center/press-releases/icotrokinra-delivered-an-industry-leading-combination-of-significant-skin-clearance-with-demonstrated-tolerability-in-a-once-daily-pill-in-phase-3-topline-results?utm_source=
- 130- Mease PJ, Helliwell PS, Silwinska Stanczyk P, Malgorzata Miakisz, A. Östör, Peeva E, et al. Efficacy and Safety of the TYK2/JAK1 Inhibitor Brepocitinib for Active Psoriatic Arthritis: A Phase IIb Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2023 Jun 22;75(8):1370–80.

Anexo 1 - Apresentação sobre a suplementação de Magnésio



Índice

01	02	03
O que é o Magnésio	Sintomas de Défice	Necessidades Diárias
04	05	06
Fontes Alimentares	Suplementação	Formas e Aplicações Clínicas
07		
Recomendações e Precauções		

Magnésio

O magnésio participa em mais de 300 reações enzimáticas, sendo vital para a regulação nervosa, cardíaca, muscular e metabólica.



Função Nervosa

Regulação da excitabilidade da função nervosa



Saúde Cardíaca

Essencial para a regulação da função cardíaca e pressão arterial.



Contração Muscular

Participa ativamente na contração e relaxamento muscular.



Metabolismo

Importante na regulação do metabolismo da glicose.

National Institutes of Health, Magnesium [Online]. National Institutes of Health, 2022. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/MagnesiumHealthProfessional/>... (Acedido a 18 de junho de 2025)

Sintomas do Défice de Magnésio

Os sintomas seguintes podem indicar uma carência de magnésio, afetando significativamente a qualidade de vida.

- **Fadiga Persistente**
Sensação constante de cansaço e falta de energia.
- **Irritabilidade**
Aumento da sensibilidade e mudanças de humor.
- **Dificuldade de Concentração**
Problemas para focar e manter a atenção.
- **Cãibras Musculares**
Espasmos e dores musculares frequentes.
- **Alterações no Sono**
Dificuldade em adormecer ou manter um sono reparador.

Tardy AL, Pouteau L, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients* [Online]. 2020 Jan 16;12(1):228. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7013006/>

Necessidades Diárias de Magnésio

As necessidades de magnésio variam com a idade, sexo e condição fisiológica, sendo cruciais para a saúde em todas as fases da vida.

Idade	Masculino (mg/dia)	Feminino (mg/dia)
0-6 meses	30	30
1-3 anos	80	80
4-8 anos	130	130
14-18 anos	410	360
19-30 anos	400	310
31+ anos	420	320

Durante a gravidez e o período de amamentação, as necessidades de magnésio aumentam para 350-400 mg/dia e 310-320 mg/dia respetivamente, para apoiar tanto a mãe quanto o desenvolvimento do bebé.

National Institutes of Health. Magnesium [Online]. National Institutes of Health. 2022. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/> . (Acedido a 18 de junho de 2025)

Fontes Alimentares de Magnésio

Para garantir a ingestão de uma quantidade adequada de magnésio, é essencial manter uma alimentação variada e equilibrada, incluindo alimentos naturalmente ricos em magnésio.

Vegetais de Folhas Verdes Escuras

Espinafre, couve.

Leguminosas

Feijão preto, lentilha, grão de bico.

Nozes e Sementes

Sementes de abóbora, amêndoas

Cereais Integrais

Aveia, arroz integral, quinoa

Chocolate Amargo

Chocolate amargo 70-85% cacau

Frutas

Abacate, banana.

National Institutes of Health. Magnesium [Online]. National Institutes of Health. 2022. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/> . (Acedido a 18 de junho de 2025)

Suplementação de Magnésio

Quando a ingestão de magnésio através da alimentação não é suficiente para satisfazer as necessidades diárias, a suplementação pode ser uma estratégia eficaz.

Sais Inorgânicos

Ex: Óxido de magnésio.

- Alta concentração de magnésio elementar.
- Baixa solubilidade e absorção.

Sais Orgânicos

Ex: Citrato de magnésio.

- Maior solubilidade e absorção.
- Menor quantidade de magnésio elementar.

Pardo MR, Garicano Villar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif) [Online]. 2021 Sep 1;89:111294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113672/>; Blanquaert L, Vervaeke C, Derave W. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements. Nutrients. 2019 Jul 20;11(7):1663.

Formas de Magnésio e Aplicações Clínicas

Cada forma de magnésio tem aplicações específicas, dependendo do objetivo clínico. A escolha deve ser orientada para maximizar os benefícios.

Forma	Classificação	Absorção	Principais Aplicações
Citrato	Orgânico	Boa	Constipação, saúde óssea
Malato	Orgânico	Boa	Energia, fadiga muscular
Glicinato	Orgânico	Muito boa	Relaxamento, insônia, ansiedade
Taurato	Orgânico	Boa	Saúde cardiovascular
L-treonato	Orgânico	Boa	Função cognitiva, memória
Óxido	Inorgânico	Moderada	Constipação, efeito laxante
Cloreto	Inorgânico	Boa	Suporte geral, cáibras

Ansley. 10 Types of Magnesium (and What to Use Each For) [Online]. Healthline. Healthline Media; 2019. Available from: https://www.healthline.com/nutrition/magnesium-types#intro_source; Ates M, Kızıldağ S, Yüksel O, Hingorler F, Yüce Z, Güvendik C, et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds. Biological Trace Element Research. 2019 Feb 13;192(2):244–51.

Recomendações e Precauções

Aconselhamento Farmacêutico

Priorizar melhoria do sono, dieta rica em magnésio e adotar estratégias para gestão do stress.

Respeitar Doses Diárias

Evitar ultrapassar o limite máximo tolerável para prevenir efeitos adversos.

Efeitos Adversos

Doses excessivas podem causar diarreia, náuseas e cólicas, especialmente com sais inorgânicos. Risco de hipotensão e arritmias em casos graves (insuficiência renal).

Obrigada



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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