



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Ferreira Fonseca

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Ferreira Fonseca

Hospital Grupo Trofa Saúde-Unidade da Trofa
(16/01/2025 a 07/03/2025)

Farmácia Moreira Barros
(8/03/2025 a 15/07/2025)

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

Orientador: Professora Doutora Helena Ferreira Carmo
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Alexandra Carvalho
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Irene Moreira Barros

Novembro 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, 18 de Novembro de 2025

Beatriz Ferreira Fonseca

Resumo

O presente relatório expõe e detalha as experiências adquiridas durante o meu período de estágio no Hospital Privado da Trofa e na Farmácia Moreira Barros.

As secções do mesmo iniciam com uma descrição introdutória dos locais de estágio, seguida de um registo cronológico das funções desempenhadas.

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, no Hospital Privado da Trofa, pude desenvolver três atividades. A primeira atividade consistiu na elaboração de um protocolo de rotação de opióides, para obtenção de doses equianalgésicas. Iniciei a descrição da atividade com a contextualização da sua necessidade seguida de uma explicação referente aos opioides envolvidos. Posteriormente, desenvolvi uma tabela de relações de equianalgésia e o protocolo a ser seguido para a realização da rotação entre opioides. Por fim, apliquei o protocolo ao caso que esteve na origem da atividade. A segunda atividade consistiu no estudo da utilização *off-label* da N-acetilcisteína na prevenção da nefrotoxicidade induzida pelos meios de contraste, evidenciando o mecanismo de toxicidade dos meios de contraste, e a forma como este fármaco atenua esse efeito. A terceira atividade corresponde à descrição narrativa de um caso clínico de um doente internado por encefalopatia hepática, cuja evolução culminou no desenvolvimento de síndrome hepatorenal. Nesta é feita uma descrição das abordagens terapêuticas utilizadas.

Na farmácia Moreira Barros, a primeira atividade consistiu no esclarecimento de uma utente relativamente às diferenças de enquadramento legal entre um medicamento de referência não sujeito a receita médica, e o seu correspondente genérico sujeito a receita médica. A segunda atividade corresponde à organização e execução de um rastreio para deteção de casos de intolerância à lactose. Na terceira atividade está descrito o aconselhamento de um suplemento alimentar para uma criança com seletividade alimentar, integrando a descrição das vitaminas e minerais essenciais ao desenvolvimento infantil.

Os dois temas de desenvolvimento tiveram origem no contexto da farmácia comunitária. O primeiro consistiu na realização de uma formação dirigida à equipa, centrada no efeito despigmentante da cisteamina, incluindo a explicação do seu mecanismo de ação e a comparação com outros princípios ativos despigmentantes. O segundo tema abordou a necessidade de alternativas farmacológicas que visem a promoção de um envelhecimento saudável, com foco na combinação senolítica de dasatinib com a quercetina.

Agradecimentos

De todo o relatório, esta foi muito provavelmente a parte que considerei mais importante escrever. Isto porque, uma vez que este relatório contempla todo o nosso percurso nestes 5 anos, temos também de perceber quem tornou possível chegar aqui.

Tenho por isso de agradecer em primeiro à Professora Dra. Helena Carmo, por de forma tão profunda estar envolvida na escrita do relatório, sendo detalhada nos comentários e opiniões. Muito obrigada por me auxiliar a elevar a qualidade do mesmo.

De seguida queria agradecer à Dra. Alexandra Carvalho, no primeiro dia no Hospital da Trofa, fiquei assustada de não ter a melhor experiência de estágio, já que a equipa era unicamente constituída pela mesma, mas logo percebi que a Dra. Alexandra realiza todos os dias um verdadeiro *“One women show”* e realiza as mais diversas funções, elevando o estatuto do farmacêutico. Muito obrigada, por me fazer aprender e desenvolver tanto nesses meses.

Sou também muito grata a todos os membros da farmácia Moreira Barros, por todos os ensinamentos que me transmitiram. Fazer parte de uma equipa extensa fez-me perceber os mais diversos métodos de trabalho e tirar o melhor de cada um. Tive muita sorte em poder estar rodeada de profissionais que estão constantemente a aprender para serem cada vez mais úteis aos utentes da farmácia.

Não posso deixar de agradecer a quem não só me apoiou neste percurso, mas também o realizou comigo, os meus amigos da faculdade, os verdadeiros poucos, mas bons. Foi com eles que vivi o bom e muitas vezes o mau da faculdade, com quem pude festejar e também desesperar, vão ficar sempre nas lembranças felizes destes 5 anos. Não posso, no entanto, incluir neste grupo as minhas duas amigas de coração, seria injusto um agradecimento tão curto depois do tanto que fizeram por mim. À Bea (Bea fofinha para a minha Bea raivosa) amiga com quem partilho o nome, o curso e a vontade de festejar, obrigada por todas as sessões de estudo, todos os trabalhos, todos os cortejos, latadas e muitos etc's, espero ter para sempre em Ovar alguém tão especial para mim. E claro, à minha amiga do primeiro dia, e de todos os seguintes, Carolina, a pessoa que me guiou em todo este percurso, esteve sempre lá para me ajudar a estudar ou ouvir os dramas, fez áudios e resumos, e nunca me deixou desistir. Espero um dia ter metade do teu foco e dedicação. Nunca nenhum obrigada vai chegar para o que fizeste por mim nestes 5 anos.

Aos meus amigos fora faculdade, tenho a agradecer todos os momentos de diversão que tornaram estes anos mais leves. Ano novo vida nova.

À minha família agradecer não chega, já que foram eles que me trouxeram até aqui e fizeram com que tudo fosse fácil, para que a minha única preocupação fosse estudar. Aos meus avós que foram sempre casa, que estiveram presentes em todas as apresentações da escola, da ginástica, da natação e em todos os jogos de voleibol até aos meus 20 anos. Às minhas irmãs pelo apoio, pela paciência (mesmo quando estou mal disposta) e pela presença em todas as partes da minha vida, é um prazer ser a vossa irmã do meio. E é claro, aos meus pais, as duas pessoas que me deram tudo, que estudaram comigo, que resolveram todos os meus problemas desde que me lembro, que me foram buscar e levar à faculdade quando chovia ou já era muito tarde. Não só me deram toda a estrutura para fazer o meu curso, como também toda a inspiração, já que foram para a faculdade depois dos 30, mostrando-me que nunca é tarde para aprender mais e para mudar de profissão. Tudo que fizer e tiver é vosso também.

O verdadeiro, por fim, mas não menos especial, um último agradecimento para a pessoa mais especial para mim, o meu namorado Filipe, que esteve comigo desde o choro de saber que entrei na FFUP, ao provável choro que vai ser sair daqui. Que estudou comigo mesmo quando não aguentava mais ouvir o nome esquisito de uma molécula e que me fazia perguntas mesmo não fazendo ideia das respostas. Obrigada por todos os dias desde o momento que nos conhecemos e por todos aqueles que ainda estão por vir.

Índice geral

Declaração de Integridade	3
Resumo	4
Índice geral.....	7
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas.....	8
Lista de abreviaturas	9
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	10
Secção A. Farmácia Hospitalar	10
1.Contextualização do estágio curricular em farmácia hospitalar.....	10
2.Cronograma e a sua explicação	11
Atividade 1: Definição do protocolo de rotação de opioides para obtenção de doses equianalgésicas.....	13
Atividade 2: Uso de acetilcisteína para a prevenção da nefotoxicidade dos meios de contraste	15
Atividade 3: Narrativa de Caso Clínico: Da Encefalopatia Hepática à Síndrome Hepatorrenal – Intervenção Farmacológica e Avaliação Prognóstica.....	17
Secção B. Farmácia comunitária.....	19
1.Contextualização do estágio curricular em farmácia comunitária	19
2.Cronograma e a sua explicação	20
3.Exemplos de atividades desenvolvidas.....	22
Atividade 1: Genéricos sujeitos a receita vs. originais de venda livre: um paradoxo legal no acesso ao medicamento	22
Atividade 2: Rastreio para deteção de Casos de Intolerância à lactose	23
Atividade 3: Aconselhamento de um suplemento de suporte nutricional para uma criança com seletividade alimentar	26
Parte 2: Temas de desenvolvimento	28
Tema 1: Atividade de Formação: Cisteamina como Agente Despigmentante	28
Tema 2: Terapias Senolíticas e o Desafio do Envelhecimento Saudável: Revisão sobre Dasatinib e Quercetina	38
Conclusão global	48
Bibliografia.....	49
Anexos	56

Índice de Figuras

Figura 1: Lista de ingredientes, respetivas quantidades e percentagem face ao valor de referência do nutriente, presentes no suplemento aconselhado.....	27
Figura 2: Esquema representativo dos mecanismos moleculares que regulam a pigmentação ⁴⁶	30

Índice de Tabelas

Tabela 1:Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar	11
Tabela 2: Relações equianalgésicas dos diferentes opióides com a morfina oral: ¹⁻⁴	14
Tabela 3: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	20
Tabela 4: Tabela resumo das bases biológicas do envelhecimento	39
Tabela 5:Mecanismo de ação da combinação dasatinib e quercetina	43

Índice de Anexos

Anexo 1: Protocolo para o cálculo de doses equianalgésicas a aplicar na rotação de opioides nos serviços farmacêuticos do Hospital Privado da Trofa. ^{2, 8, 9}	56
Anexo 2 :Panfleto utilizado para divulgação do rastreio	57
Anexo 3: Questionário aplicado aos participantes do rastreio para perceber os sintomas e motivação para o rastreio	58
Anexo 4: Mapa nutricional adaptado ao género e idade retirado do site da EFSA	61
Anexo 5: Tabela resumo dos principais despigmentantes utilizados para consulta rápida	64
Anexo 6: Powerpoint utilizado para a realização da formação cisteamina como agente despigmentante	65

Lista de abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ATP: Adenosina Trifosfato

cAMP: Adenosina monofosfato cíclico

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

ROS: Espécies Reativas de Oxigénio

RNA: Ácido Ribonucleico

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A. Farmácia Hospitalar

1.Contextualização do estágio curricular em farmácia hospitalar

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu entre 16 de janeiro e 8 de março de 2025, nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado da Trofa, a primeira unidade do Grupo Trofa Saúde, atualmente constituído por 21 hospitais e com mais de 25 anos de atividade.

Tratando-se de um hospital de menor dimensão, contando com apenas 30 camas para internamento, sobretudo quando comparado à maioria das unidades do setor público, os Serviços Farmacêuticos desta instituição são assegurados exclusivamente pela Dra. Alexandra Carvalho, presente de segunda a sexta-feira, das 9h00 às 18h00. A coordenação global dos Serviços Farmacêuticos do grupo é da responsabilidade da Dra. Patrícia Moura.

A farmácia encontra-se localizada no segundo piso, junto ao serviço de internamento, setor com o qual mantém maior articulação. Dispõe de uma sala principal, onde estão armazenados os medicamentos de uso habitual, como analgésicos, antipiréticos, antibióticos e anti-inflamatórios, bem como materiais de penso, dispositivos médicos e soluções de nutrição parentérica. Nesta sala encontra-se ainda um frigorífico destinado à conservação de medicamentos termossensíveis. Complementam este espaço duas salas menores: uma dedicada ao fracionamento e reembalamento de medicamentos, e outra destinada ao armazenamento de materiais inflamáveis, que se encontram protegidos em armário corta-fogo. Nesta última sala são ainda guardados, fora do armário, produtos de maior volume, como detergentes, cremes de massagem e géis utilizados em exames de ecografia.

Adicionalmente, os Serviços Farmacêuticos dispõem de um armazém designado “cais de farmácia”, localizado no piso -1, destinado ao aprovisionamento de materiais de maior volume ou quantidade, garantindo assim a adequada gestão de stock e resposta às necessidades da unidade hospitalar.

No internamento, as funções essenciais que a farmácia suporta são a validação das prescrições médicas, a preparação da dose unitária, e dado o elevado grau de confiança que existe entre os profissionais de saúde neste serviço, a Dra. Alexandra é também muitas vezes consultada para aconselhamento farmacológico por parte dos médicos e também para orientações de utilização de material de penso e de limpeza de feridas pelos enfermeiros, havendo assim um trabalho conjunto entre os diferentes profissionais de saúde em prol do bem estar do doente.

Os serviços farmacêuticos assumem a responsabilidade integral pela gestão de stocks, monitorização dos prazos de validade e resposta às solicitações provenientes de todos os serviços

que compõem a unidade hospitalar, designadamente o Serviço de Urgência, Urologia, Medicina Dentária, Imagiologia, Consulta Externa, Internamento e Blocos Operatórios (Bloco Cirúrgico e Bloco de Partos). Nos serviços cirúrgicos e obstétricos, os profissionais farmacêuticos colaboram ainda na execução do inventário mensal, realizado sistematicamente no primeiro dia de cada mês. Todas estas operações logísticas e clínicas são suportadas pelo sistema informático Thom®, igualmente utilizado para a validação de prescrições no âmbito do Grupo Trofa Saúde.

A gestão de stocks é efetuada de forma descentralizada, com aprovisionamento planeado individualmente para cada unidade hospitalar do grupo, considerando as especificidades mensais de consumo, as taxas previstas de internamento e o número de procedimentos programados. Não obstante este planeamento, a dinâmica exige ajustes diários, resultando frequentemente em transferências de medicamentos e dispositivos médicos entre as diferentes unidades, de modo a suprir necessidades emergentes. Este processo inclui igualmente a articulação com o Hospital Central do Grupo Trofa Saúde, o Hospital da Boa Nova, em Vila do Conde, que desempenha um papel central no suporte logístico.

2.Cronograma e a sua explicação

Na tabela 1, encontram-se detalhadas as principais atividades por mim realizadas durante o meu tempo no Hospital Privado da Trofa.

Tabela 1:Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar

Atividades desenvolvidas	Mês		
	Janeiro	Fevereiro	Março
Análise e validação das prescrições médicas			
Preparação da dose unitária			
Receção de encomendas			
Separação dos pedidos de material farmacêutico para serviços hospitalares			
Fracionamento e reembalagem			
Controlo de <i>stock</i> da farmácia			
Observação da preparação de soluções manipuladas			
Observação da preparação de medicamentos citotóxicos			
Conhecimento do funcionamento do armazém central			
Preenchimento da folha de dispensa de medicamentos hemoderivados			
Controlo de validade e respetivas condições de armazenamento			
Definição do protocolo de rotação de opioides para obtenção de doses equianalgésicas			
Estudo sobre o uso <i>off-label</i> da N-Acetilcisteína para a prevenção da nefrotoxicidade causada pelos meios de contraste			
Participação com aconselhamento terapêutico em caso multidisciplinar de Encefalopatia hepática com evolução para Síndrome Hepatorrenal			

Ao longo do estágio participei em diversas atividades rotineiras, inicialmente sob maior supervisão e, progressivamente, com crescente autonomia. Estas atividades abrangeram a análise e validação das prescrições médicas, a preparação da dose unitária, a separação de material farmacêutico para os diversos serviços hospitalares, a receção e conferência das encomendas e o fracionamento e reembalagem dos medicamentos para utilização na dose unitária.

Em Janeiro perante a necessidade da existência de um protocolo de rotação de opióides para obtenção de doses equianalgésicas, realizei a pesquisa necessária para o mesmo, tal como descrito na atividade 1.

Durante o mês de fevereiro, fui visitar por duas vezes o Hospital Central do grupo Trofa Saúde, este constitui o ponto de receção das encomendas efetuadas aos fornecedores externos. Os produtos aí recebidos são posteriormente redistribuídos pelas diferentes unidades hospitalares de acordo com os pedidos formalizados. Pude então aprofundar o conhecimento sobre os circuitos logísticos e operacionais, incluindo a receção e armazenamento de encomendas, a preparação das expedições para as unidades do grupo e a gestão de aprovisionamento junto dos fornecedores. Adicionalmente, é nesta unidade que se concentra a atividade de manipulação farmacêutica.

Na primeira visita, acompanhei também o processo de manipulação de formulações que não requerem ambiente controlado com fluxo unidirecional, nomeadamente pomadas e soluções aquosas simples. Na segunda visita, observei a preparação de medicamentos antineoplásicos para administração endovenosa, cujo manuseamento obriga ao cumprimento rigoroso das normas de biossegurança, incluindo a utilização de câmara de fluxo laminar, de modo a assegurar a esterilidade e a proteção do manipulador.

Neste mês realizei a pesquisa necessária para perceber melhor o uso *off-label* da acetilcisteína na prevenção da nefrotoxicidade provocada por meios de contraste, perante a necessidade da realização de um exame com contraste numa paciente com filtração glomerular muito reduzida.

Ainda em fevereiro, com o internamento do doente referido na atividade 3, tornou-se recorrente o preenchimento da folha de dispensa de medicamentos hemoderivados, tal permitiu-me ganhar experiência nesta tarefa, passando a desempenhá-la de forma autónoma. Este doente necessitou de diferentes abordagens terapêuticas dada a complexidade do caso, narradas na atividade 3.

Durante o estágio fui também evoluindo na compreensão das estratégias utilizadas para o controlo dos stocks, dos prazos de validade e das condições de armazenamento dos medicamentos, sendo que parte deste processo é realizado através do sistema informático Thom® e de folhas de Excel,

mas frequentemente requer também controlo manual, tarefa pela qual fui diversas vezes responsável.

3.Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Definição do protocolo de rotação de opioides para obtenção de doses equianalgésicas

No mês de janeiro, os serviços farmacêuticos foram contactados pela médica de serviço, que pretendia substituir a administração de morfina intravenosa para buprenorfina em sistema transdérmico. A solicitação dizia respeito a uma paciente que tinha sido recentemente submetida a uma cirurgia para correção de uma hérnia, com o objetivo de acelerar o processo de alta e beneficiar das vantagens da buprenorfina face à morfina, nomeadamente, a menor probabilidade de desenvolvimento de dependência e a redução de efeitos adversos, como a depressão respiratória.¹ A médica procurava, assim, determinar a dosagem adequada do penso de buprenorfina para assegurar uma analgesia equivalente à proporcionada pela morfina intravenosa.

Tendo em consideração as razões de equianalgesia entre os diferentes opioides, determinadas com base nas informações obtidas a partir das curvas de potência dos fármacos durante os ensaios conduzidos pela indústria farmacêutica², é possível realizar a rotação entre opioides, isto é a alteração de um opioide por outro mais favorável, seja devido a tolerância analgésica, efeitos adversos ou por ter um perfil mais adequado ao paciente em questão, como foi o caso.³

Diversos estudos^{4, 5} já comprovaram a equivalente capacidade analgésica da buprenorfina, um opioide semissintético agonista parcial dos recetores μ e antagonista dos recetores κ , em comparação com a morfina, um agonista total dos recetores μ e agonista fraco dos recetores κ , tendo a buprenorfina maior potência e tempo de semi-vida, apesar de demorar mais tempo a atingir o pico de ação.⁴ Devido a estas diferentes afinidades para os recetores a buprenorfina é muitas vezes aconselhada para controlo da dor em pacientes que evidenciem problemas de adição farmacológica.⁶ A substituição da morfina pela buprenorfina apresenta diversas vantagens, especialmente na administração por sistema transdérmico. Estes sistemas, além de não serem invasivos, contornam o metabolismo de primeira passagem hepática, o que resulta numa maior biodisponibilidade e permite a utilização de doses mais baixas. Adicionalmente, garantem uma libertação constante da substância ativa, evitando variações nas concentrações plasmáticas do fármaco. Devido à sua ação prolongada, com uma duração de aproximadamente 72 horas, estes sistemas minimizam a necessidade de administrações frequentes, reduzindo o impacto no quotidiano dos pacientes e contribuindo para uma melhoria da sua qualidade de vida.^{3, 7}

Após a consulta de estudos e guidelines disponíveis em diferentes bases de dados, tais como *Pubmed*, *Embase* e *Infomed* ^{2, 8, 9} foi estabelecido um protocolo para o cálculo de doses equianalgésicas a aplicar na rotação entre opioides nos serviços farmacêuticos do Hospital Privado da Trofa. Com base nos Resumos das características do medicamento dos diversos opioides foram selecionadas as seguintes razões equianalgésicas por serem as mais consensuais^{5, 8, 10}

Tabela 2: Relações equianalgésicas dos diferentes opioides com a morfina oral: ¹⁻⁴

Opioide Comparado	Via de Administração	Razão Equianalgésica (Morfina Oral: Outro Opioide)
Buprenorfina	Sistema Transdérmico	60 :1
Morfina	Intravenosa (IV)	3 : 1
Fentanil	Sistema Transdérmico	100 : 1
Tramadol	Oral	1 : 5

As razões equianalgésicas discriminadas na tabela 2 indicam a proporção de dose necessária de morfina oral para produzir um efeito analgésico equivalente ao do opioide comparado. Por exemplo, a razão 60:1 significa que são necessárias 60 unidades de morfina oral para obter o mesmo efeito analgésico de 1 unidade de buprenorfina transdérmica.

No caso clínico em questão a paciente realizava a administração de 10 mg de morfina IV a cada 15 horas e o pretendido era o cálculo da dose equianalgésica de penso de buprenorfina a colocar na paciente. Seguindo o protocolo definido para rotação entre opioides presente no anexo 1 o cálculo efetuado foi:

1. A dose total diária seria de 16 mg de morfina IV ($(24 \times 10) / 15$ para cálculo da dose a 24h), a paciente não tinha qualquer indicação de dose de resgate.
2. A dose equivalente de morfina oral para 16 mg de morfina IV seria de 48 mg, tendo em conta que a biodisponibilidade da morfina oral é aproximadamente três vezes inferior à da via IV.
3. Considerando 48 mg como a dose analgésica necessária de morfina oral, a dose de buprenorfina que é necessária para obter a equivalente analgesia é de 0,8 mg de buprenorfina ($(60 \times 1) / 48$ já que a taxa de equivalência entre a morfina oral e a buprenorfina, segundo o RCM da buprenorfina é de 60:1)
4. Para corrigir a dose ajustando-a à variabilidade interindividual reduz-se a dose para 0,4 mg de buprenorfina diária, o que corresponde a aproximadamente 0,017 mg de buprenorfina por hora ($0,4/24$)
5. Assim uma vez que os pensos utilizados no HPT têm uma velocidade de libertação de 0,035 mg por hora a recomendação dada pelos serviços farmacêuticos à médica foi que fosse aplicado meio penso de buprenorfina à paciente

Após a explicação do protocolo à médica de Medicina Interna, esta concordou com a dosagem sugerida para a paciente. A administração da dose prescrita revelou-se eficaz, não sendo necessária qualquer dose de resgate, e o controlo da dor foi considerado satisfatório.

Atividade 2: Uso de acetilcisteína para a prevenção da nefotoxicidade dos meios de contraste

Em contexto hospitalar, é frequente adiar exames de imagiologia ou recorrer a alternativas diagnósticas para evitar o uso de meios de contraste, devido aos riscos a estes associados. A nefrotoxicidade destes meios é um dos seus efeitos secundários mais amplamente estudados, tanto que já existe o termo lesão renal aguda induzida por contraste. O risco é considerado especialmente alto quando a taxa de filtração glomerular é menor do que 30mL/min/m² e/ou quando o paciente sofre de diabetes ou de hipertensão arterial.¹¹

A necessidade da compreensão do mecanismo de toxicidade dos meios de contraste e de ação da N-acetilcisteína surgiu pois durante o mês de fevereiro estava internada no Hospital Privado da Trofa uma paciente hemodinamicamente instável que necessitava da realização de uma angiotomografia computadorizada abdominal e pélvica para auxiliar o seu diagnóstico, uma vez que os restantes métodos de diagnóstico não tinham sido úteis. No entanto, este exame ainda não tinha sido realizado pois a paciente encontrava-se com a taxa de filtração glomerular muito diminuída e este exame exigia o uso de um meio de contraste, associado a nefrotoxicidade.

Embora ainda não completamente compreendido, o mecanismo patogénico da lesão renal aguda induzida por contraste é considerado multifatorial, envolvendo predominantemente hipoxia e isquemia medular, agravadas por citotoxicidade direta.¹² Wang Z. *et al*, em 2024¹³, defendem que isquemia e hipóxia provocadas pelos meios de contraste resultam de um desequilíbrio hemodinâmico caracterizado por uma vasodilatação inicial transitória, que provoca um maior influxo de meio de contraste à região medular e maior consumo de oxigénio, devido à reabsorção tubular de sódio, seguida de vasoconstrição prolongada, mais acentuada na medula renal. Estes fenómenos provocam uma perfusão sanguínea insuficiente, que origina a lesão renal aguda induzida por contraste. Ainda de acordo com Wang Z. *et al*, em 2024¹³, foi proposto que as alterações hemodinâmicas induzidas pela administração dos meios de contraste estão intrinsecamente associadas à produção e libertação de mediadores vasoativos.¹⁴ A resposta vasodilatadora inicial poderá estar relacionada com o aumento da síntese de péptido natriurético. Em contraste, a vasoconstrição subsequente parece decorrer da libertação de endotelina e adenosina, aliada à redução da produção de óxido nítrico e prostaglandinas, fenómeno que se atribui, em larga medida, à citotoxicidade endotelial. Este desequilíbrio nos mecanismos de

regulação vascular compromete o tónus hemodinâmico renal e contribui para o desenvolvimento de lesão isquémica.¹³

Paralelamente, o stress oxidativo tem um papel central na lesão renal aguda Induzida por Contraste, uma vez que os meios de contraste comprometem a síntese de ATP (Adenosina Trifosfato) e promovem a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que provocam peroxidação lipídica da membrana e lesões ao nível do DNA mitocondrial, como explica Li Y *et al*, em 2024¹⁵. Estes danos mitocondriais desencadeiam um ciclo *feedback* positivo, que agrava de forma exponencial o stress oxidativo, afetando sobretudo as células do epitélio tubular renal, altamente dependentes da função mitocondrial. Li Y. *et al*, em 2024¹⁵, explica ainda que os ROS ativam vias de sinalização, como as SAPK/JNK e p38 MAPK, promovendo apoptose e aumentando o consumo energético ao desregular a Na⁺/K⁺-ATPase. Os efeitos associados à produção de ROS são potencializados pela reabsorção de água, que concentra o agente no lúmen tubular, aumentando assim a viscosidade e osmolalidade do seu conteúdo, induzindo o aumento do volume celular no túbulo proximal, formação de vacúolos, alterações lipossomais e da polaridade epitelial, além de danos à membrana mitocondrial e plasmática.¹⁵

A N-acetilcisteína, reconhecida pelo seu efeito mucolítico através da quebra das ligações dissulfureto nas mucoproteínas do muco respiratório, foi uma das primeiras substâncias propostas para a prevenção da nefrotoxicidade induzida por meios de contraste. A N-acetilcisteína é frequentemente utilizada para este fim, tanto a nível internacional como em Portugal. Esta utilização justifica-se pela sua boa tolerabilidade, com efeitos adversos ligeiros e pouco frequentes (como diarreia e náuseas), ausência de interações medicamentosas relevantes, e custo significativamente inferior em comparação com outras terapias ainda em investigação.¹⁶

De acordo com Raghu G. *et al*, em 2021¹⁷, o racional farmacológico do uso profilático da N-acetilcisteína baseia-se na sua ação antioxidante direta, graças ao grupo tiol que neutraliza ROS, e indireta, por ser um derivado sintético da L-cisteína, precursor da glutathione, o tripéptido fulcral nos processos de destoxificação, sendo mais estável do que a cisteína endógena e, por isso, eficaz a repor reservas de glutathione e a limitar a lesão tubular. Raghu G. *et al*, em 2021 defende também que esta, modula vias inflamatórias e hemodinâmicas: inibe a ativação de NF-κB, reduz citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α) e aumenta a biodisponibilidade de óxido nítrico, o que diminui a vasoconstrição intrarrenal, melhora a perfusão (sobretudo medular) e atenua a hipóxia provocada pelo contraste. Assim sendo existe menos stress oxidativo, menos inflamação e melhor fluxo sanguíneo renal, o que resulta num menor risco de lesão.¹⁸

Para a prevenção da lesão renal aguda induzida pelo meio de contraste, optou-se pela administração de 600 mg de N-acetilcisteína em bólus intravenoso antes da angiotomografia, seguido de 600 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 48 horas. Os resultados foram positivos, tendo sido possível manter a taxa de filtração glomerular estável e, ao fim de alguns dias de tratamento, observou-se a estabilização da função renal.^{17, 19}

Atividade 3: Narrativa de Caso Clínico: Da Encefalopatia Hepática à Síndrome Hepatorrenal – Intervenção Farmacológica e Avaliação Prognóstica

Durante o meu estágio na unidade de saúde do Hospital Privado da Trofa, acompanhei um caso de encefalopatia hepática grau 1, que evoluiu para síndrome hepatorrenal. Dada a complexidade do caso, os serviços farmacêuticos, em articulação com a equipa médica e de enfermagem, ajustavam regularmente o plano terapêutico.

Devido ao seu papel essencial na metabolização de compostos endógenos e exógenos, o fígado é determinante na manutenção da homeostasia do organismo. De acordo com Sharma K. *et al*, em 2022²⁰, quando comprometido, como ocorre nas hepatopatias crónicas, especialmente na cirrose, pode originar encefalopatia hepática. A encefalopatia hepática é uma síndrome neuropsiquiátrica que resulta da acumulação de substâncias tóxicas, sobretudo da amónia, com afinidade para o sistema nervoso central. Manifesta-se num espectro clínico que varia desde alterações cognitivas ligeiras até ao coma, sendo associada a elevada morbilidade, diminuição de qualidade de vida e pior prognóstico. A sua fisiopatologia é multifatorial, envolvendo hiperamonémia, disfunção astrocitária, inflamação sistémica e alterações na barreira hematoencefálica.²⁰

Iniciou-se logo após a determinação do diagnóstico a administração de ceftriaxona, antibiótico de amplo espectro, por via endovenosa devido ao risco de sépsis dada a síndrome de resposta inflamatória sistémica, uma reação exagerada do organismo a infeções ou inflamações, comum na encefalopatia hepática devido à disfunção imunológica.²¹ Foram também, desde o primeiro momento, administradas lactulose, laxante, e rifaximina, antibiótico, dados os seus efeitos amplamente demonstrados na supressão e eliminação das bactérias produtoras de amónia ao nível do intestino. Para além desse efeito, a lactulose aumenta o trânsito intestinal eliminando desta forma as substâncias que o fígado não consegue destoxificar.²²

Perante os primeiros sinais de síndrome de abstinência alcoólica, foram adicionados ao plano terapêutico tiamina, tiaprida e oxazepam para prevenir complicações neurológicas. A tiamina previne a encefalopatia de Wernicke ao restaurar a atividade de enzimas essenciais ao metabolismo energético cerebral, como a piruvato desidrogenase. A tiaprida, antagonista seletivo dos recetores

dopaminérgicos D2/D3, reduz a hiperatividade dopaminérgica nas áreas límbicas, controlando agitação, tremores e ansiedade.²³ O oxazepam, benzodiazepina de longa ação, foi escolhido pela sua baixa metabolização hepática, sendo eficaz no tratamento dos sintomas moderados de abstinência.²⁴

Devido ao elevado Índice Normalizado Internacional (INR), provocado pela falta de síntese de fatores de coagulação ao nível do fígado, apresentado pelo paciente nas análises realizadas diariamente, foi recomendada a administração de fitomenadiona, já que a vitamina K1 é um cofator essencial para que o fígado seja capaz de sintetizar os fatores II, VII, IX e X da cascata de coagulação.²⁵ Simultaneamente, foi também discutida a hipótese de ser feita a administração de albumina ao paciente. Dada a necessidade de manter a pressão oncótica do mesmo e também por já existirem estudos que comprovam que a sua administração por um período prolongado tem também efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios que contribuem para a estabilização vascular e controlo da inflamação²², toda a equipa concordou com a adição deste fármaco ao plano terapêutico.

Cerca de um mês após a admissão no internamento, o estado do doente deteriorou-se, passando para uma síndrome hepatorenal, uma complicação grave da cirrose, com elevada morbilidade e mortalidade, que se caracteriza por alterações funcionais na circulação renal, que reduzem a taxa de filtração glomerular devido a mecanismos compensatórios.²⁶

Dada a situação, a melhor opção seria o transplante hepático. No entanto dada a falta de critérios do paciente para a realização do mesmo, foi necessária a realização de pesquisa para perceber a melhor opção disponível para o controlo da síndrome hepatorenal.

De acordo com a literatura atual, a terlipressina é a primeira linha no tratamento da síndrome hepatorenal.²⁷ Trata-se de um análogo sintético da vasopressina, da classe dos vasopressores, com elevada afinidade pelos recetores V1 na musculatura lisa vascular. Atua promovendo vasoconstrição seletiva na circulação esplénica, invertendo a vasodilatação típica da cirrose avançada. A sua maior afinidade pelos recetores V1 em relação aos V2 renais permite vasoconstrição eficaz sem afetar a reabsorção tubular de água. Como resultado, aumenta o volume intravascular efetivo, a pressão arterial média, a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular. Associada à albumina, a terlipressina é eficaz na reversão da síndrome hepatorenal.²⁸

Dado que os benefícios superavam os riscos, iniciou-se terapêutica com terlipressina conforme posologia do RCM, começando com 2 mg/24h por perfusão contínua e posteriormente ajustando

para 12 mg/24h. Este protocolo permitiu uma gestão eficaz da condição clínica, com melhoria sobretudo da hipertensão portal.²⁹

Secção B. Farmácia comunitária

1.Contextualização do estágio curricular em farmácia comunitária

O meu período de estágio em contexto de farmácia comunitária decorreu entre os dias 8 de Março e 16 de Julho de 2025 na Farmácia Moreira Barros, situada na rua de S.Romão nº 572, na Maia. A Farmácia Moreira Barros faz parte do Grupo Sousa Torres juntamente com a farmácia Sousa Torres, localizada no MaiaShopping e com a loja online aSuaFarmácia online, que conta com um armazém junto ao Hospital de S.João.

Devido à sua localização central e ao seu horário alargado (aberta 365 dias por ano das 8h às 24h) atende diariamente centenas de utentes, sendo a ordem de atendimentos gerida por um sistema de senhas.

Relativamente ao espaço físico, esta conta com sete balcões de atendimento no espaço central, com diversos lineares onde estão expostos todos os tipos de produtos que a farmácia disponibiliza, desde produtos cosméticos, produtos para bebés, suplementos alimentares entre outros. Para além dos balcões de atendimento a farmácia disponibiliza uma máquina de *Self-Checkout*, para a compra dos produtos expostos. Neste espaço central existe ainda uma máquina de medição do peso, altura e pressão arterial no pulso. A farmácia conta também com dois gabinetes onde são realizadas as administrações de injetáveis e as medições dos parâmetros bioquímicos como a glicemia, o colesterol, e ainda alguns testes rápidos como por exemplo os testes rápidos à COVID-19 e a medição da tensão arterial com tensiómetro de braço. Estes gabinetes são também utilizados pela enfermeira presente na farmácia de segunda a sábado das 8h às 12h, por parte do acordo da farmácia com a Unilabs para a realização das colheitas necessárias a uma panóplia de análises clínicas. As consultas de nutrição realizadas uma vez por semana fazem também uso destes gabinetes, tal como as formações prestadas pelos delegados das diferentes indústrias farmacêuticas.

Já o espaço de *backoffice* é composto pela área de receção de encomendas, um gabinete onde são organizadas as entregas ao domicílio, uma sala para a preparação individualizada da medicação e a sala de refeições.

Ainda no *backOffice* está situado o robô BD Rowa™ Vmax, que auxilia no armazenamento e na dispensa de grande parte dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e também de alguns

medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). O excedente da medicação do robô e das estantes é armazenado numa sala também incluída no *backoffice*.

A farmácia conta também com o serviço de VALORMED para recolha de medicamentos fora de prazo e das embalagens dos mesmos, e uma vez por ano disponibiliza um contentor para recolha de imagens radiológicas. O sistema informático utilizado é o no SiFarma®.

Atualmente o grupo Sousa Torres tem como diretora técnica a Dr^a Lígia Sousa, e a farmácia Moreira Barros tem uma equipa constituída pela diretora técnica a Dr^a Irene Barros mais 8 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia, duas técnicas auxiliares de farmácia e ainda uma conselheira de dermocosmética que se encontra na farmácia de segunda a sábado do 12h às 20h.

2.Cronograma e a sua explicação

Na tabela 3 estão detalhadas as atividades em que estive envolvida durante o meu estágio na Farmácia Moreira Barros

Tabela 3: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Mês				
	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção das encomendas e armazenamento					
Reposição de stocks nos lineares e robô					
Atendimento ao público com supervisão					
Atendimento ao público de forma autónoma					
Controlo dos prazos de validade					
Preparação da preparação individualizada da medicação					
Determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Preparação dos pedidos efetuados pelo site					
Participação no rastreio à saúde cardiovascular promovido pela farmácia Sousa Torres					
Análise do enquadramento legal da venda de genéricos sob receita médica e medicamentos originais de venda livre					
Aconselhamento de suplemento alimentar para criança com seletividade alimentar					
Rastreio para a deteção de casos de intolerância à lactose					
Realização de formação à equipa sobre o papel da cisteamina como agente despigmentante					
Pesquisa quanto ao estado de conhecimento das terapias senolíticas como fármacos antienvhecimento, com foco na combinação do dasatinib com quercetina					

Iniciei o meu estágio na Farmácia Moreira Barros com uma aprendizagem intensa nas tarefas de *backoffice*, nomeadamente a receção das encomendas dos diversos fornecedores que chegam diariamente à farmácia e também o seu armazenamento e utilização para reposição de stocks,

tanto no robô como nos lineares, o que me permitiu conhecer melhor os espaços da farmácia e, assim, facilitar os atendimentos futuros. Desde a primeira semana de estágio pude também estar presente nas formações fornecidas pelos delegados das indústrias farmacêuticas, o que valorizou bastante os meus atendimentos.

Posteriormente, no início do mês de Abril, passei para a frente da farmácia, evoluindo da observação do atendimento dos meus colegas farmacêuticos, para o atendimento com supervisão e por fim para o atendimento autónomo, sendo que para este último tinha sempre o apoio dos colegas em caso de dúvida. Durante uma semana deste mês participei na preparação individualizada da medicação, que auxilia diversas instituições da Maia e Porto, e fornece também o serviço a cuidadores de forma autónoma no balcão da farmácia. Esta preparação ocorre auxiliada por um *robot*, este prepara a medicação individualizada para as diferentes horas do dia e para os diferentes dias seguindo os planos terapêuticos enviados pelos responsáveis. A medicação menos usual é colocada de forma manual, fazendo a utilização de tabuleiros que são depois inseridos na gaveta do *robot*. Depois de preparados, o rolo com a medicação gerado pelo mesmo, é verificado com o auxílio de um sistema de verificação automática que deteta os erros por comparação com imagens do sistema, e depois a correção do erro é feita de forma manual. Para além do auxílio que prestei em todas as etapas da preparação dos rolos, aprendi também como funciona a faturação dos medicamentos às diferentes instituições.

No mês do coração, mês de Maio, tive a oportunidade de participar no rastreio à Saúde Cardiovascular que ocorreu na farmácia Sousa Torres, farmácia do grupo, onde pude praticar a determinação de alguns parâmetros bioquímico e perceber o funcionamento de um rastreio. Durante os meus atendimentos surgiram diferentes casos que me levaram a fazer uma pesquisa mais detalhada de forma a fornecer uma melhor resposta e dois desses casos estão detalhados nas atividades 1 e 3. No fim deste mesmo mês, comecei a participar da verificação dos prazos de validade, sendo que a verificação é feita através da observação dos produtos mediante uma lista gerada no SiFarma®, alguns meses antes do fim do prazo de validade.

A atividade 2 descreve o rastreio organizado e realizado por mim, na farmácia Moreira Barros, no âmbito da deteção de casos de intolerância à lactose, e do aumento da literacia em saúde sobre o tema.

No mês de Junho apresentei à equipa a formação presente no anexo 6, que teve como objetivo o aprofundamento do conhecimento da equipa na ação despigmentante da cisteamina e relembrar os mecanismos dos principais despigmentantes utilizados nas patologias da hiperpigmentação.

Neste período realizei também a pesquisa presente no tema 2 quanto ao estado de conhecimento das terapêuticas senolíticas com especial destaque para a combinação do dasatinib com a quercetina.

3.Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Genéricos sujeitos a receita vs. originais de venda livre: um paradoxo legal no acesso ao medicamento

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, uma utente questionou-me sobre a existência de genérico equivalente ao medicamento original de loperamida mais utilizado para tratamento da diarreia aguda. Ao consultar o SiFarma®, confirmei que, ao contrário do medicamento de referência, um medicamento que não exige a apresentação de uma receita médica (MNSRM) a maioria dos genéricos disponíveis - particularmente os mais económicos - estava classificada como medicamento sujeito a receita médica (MSRM). Perante esta discrepância, comprometi-me a investigar o enquadramento legal subjacente para poder fornecer uma explicação fundamentada.

Conforme estabelece o Decreto-Lei n.º 176/2006 (Estatuto do Medicamento)³⁰, um medicamento genérico deve comprovar bioequivalência com o original através de estudos de biodisponibilidade, além de apresentar idêntica composição qualitativa/quantitativa e forma farmacêutica. No entanto, apesar desta equivalência farmacológica e terapêutica podem existir diferenças ao nível da sua classificação legal.

Em Portugal, os MSRM incluem aqueles que: (1) apresentam riscos à saúde sem supervisão profissional, (2) têm potencial de abuso, (3) contêm substâncias com segurança não totalmente estabelecida, ou (4) são de administração parenteral. Estes critérios estão definidos no Artigo 114.º do Estatuto do Medicamento.³⁰

No caso da loperamida a diferença reside na forma como a autorização de introdução no mercado (AIM) é apresentada e aprovada. Para um medicamento ser classificado MNSRM, o titular da AIM deve demonstrar ao INFARMED que o produto atende aos rigorosos critérios de segurança para automedicação, conforme descrito no Artigo 15.º do Decreto-Lei n.º 176/2006³⁰ e os Artigos 71.º a 74.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu.³¹

Os fatores que podem então explicar a discrepância legal assentam:

- Na própria AIM, pois o fabricante do medicamento original pode ter submetido estudos adicionais que comprovem a segurança no uso em automedicação
- Na embalagem e dosagem, pois, enquanto os MNSRM são frequentemente aprovados em embalagens pequenas (6-12 comprimidos), a maioria dos genéricos sujeitos a receita são comercializados em embalagens maiores (20 a 30 comprimidos), aumentando o risco de abuso e sobredosagem
- Na farmacovigilância, tendo em conta que, em 2018 alguns genéricos de loperamida foram reclassificados como MSRM depois de o INFARMED ter emitido alertas relativos ao risco de arritmias cardíacas associadas ao uso abusivo

A diferença reside então sobretudo em critérios de segurança, no entanto expõe falhas na harmonização da regulamentação, que se repetem para diversos outros princípios ativos, como diversos anti-histaminicos e inibidores da bomba de protões, e que muitas vezes prejudicam a igualdade no acesso aos medicamentos, abalando por vezes a confiança que os utentes depositam no farmacêutico.

Atividade 2: Rastreio para deteção de Casos de Intolerância à lactose

Durante o mês de julho, no âmbito do meu estágio em farmácia comunitária, organizei e implementei um rastreio para deteção de casos de intolerância à lactose. A atividade iniciou-se com a elaboração de um plano de ação, posteriormente aprovado pela orientadora de estágio. Para promover a adesão, foram desenvolvidos materiais de divulgação, anexo 1, colocados em pontos estratégicos da farmácia. Em paralelo, preparei o espaço com os recursos necessários, incluindo os questionários, anexo 2, aplicados aos participantes para avaliar sintomas e motivação para o rastreio.

Como explica o artigo de Catanzaro R. *et al*, em 2021, a lactose é um dissacarídeo constituído por D-galactose e D-glucose, cuja digestão depende da hidrólise catalisada pela enzima lactase, presente na mucosa intestinal. A degradação deste composto possibilita a absorção dos monossacarídeos resultantes, que são subsequentemente transportados para a corrente sanguínea. A glucose representa a principal fonte de energia metabólica, enquanto a galactose pode ser convertida em glucose ou integrar a biossíntese de glicolípidos e glicoproteínas.³²

A intolerância à lactose resulta da deficiência da enzima lactase, quer por redução ou ausência da sua atividade, quer pela diminuição ou inexistência da sua síntese.

Quando não digerida, a lactose atinge o cólon, onde é fermentada pela microbiota intestinal, gerando ácidos gordos de cadeia curta e gases (H_2 , CO_2 e CH_4). Simultaneamente, existe um aumento na carga osmótica intestinal, o que provoca um aumento no conteúdo em água no local. O artigo de Catanzaro R. *et al*, em 2021 explica que esse processo desencadeia os sintomas característicos: distensão abdominal, dor, flatulência e diarreia, que surgem geralmente 30 minutos a 2 horas após o consumo de laticínios. Em Portugal, a condição afeta cerca de 30% da população adulta, com prevalência crescente com a idade e variações regionais, sendo mais comum no sul do país. O diagnóstico adequado é essencial para evitar restrições alimentares desnecessárias e prevenir complicações nutricionais, como défices de cálcio e vitamina D.³²

O tratamento da intolerância à lactose, como explica Szilagyi A. *et al*, em 2018³³, baseia-se na restrição controlada e não na evicção total, já que a maioria dos indivíduos tolera até 12–15 g/dia sem sintomas significativos. As abordagens mais eficazes passam pela escolha de alimentos sem lactose ou com teor reduzido, bem como pela substituição por bebidas vegetais fortificadas com cálcio, riboflavina e vitaminas D, A e B12. Também pode ser útil recorrer a suplementos de lactase ou introduzir pequenas quantidades de lactose de forma progressiva, permitindo uma adaptação gradual do cólon. Além disso, probióticos e alimentos fermentados — como iogurte e kefir — tendem a melhorar a digestão da lactose e a atenuar os sintomas, ao mesmo tempo que garantem uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D, essencial para evitar carências nutricionais e problemas ósseos.³³

Existem várias metodologias que, em conjunto com a avaliação clínica, permitem identificar a intolerância à lactose, todas estão detalhadas no artigo de Catanzaro R. *et al*, em 2021³². O teste do hidrogénio expirado é o mais utilizado, baseando-se na fermentação da lactose em caso de défice de lactase, com deteção de hidrogénio na expiração antes e após ingestão de 25–50 g de lactose. É um método não invasivo e fiável, mas moroso, podendo ter uma duração de até 6 horas. O teste genético avalia polimorfismos (LCT13910C>T e LCT22018G>A), no gene LCT, o gene que codifica para a lactase, associados à predisposição, no entanto não confirma a expressão clínica. Ainda de acordo com o artigo de Catanzaro R. *et al*, em 2021, o teste rápido à lactase, feito por biópsia duodenal incubada com lactose, é reservado a casos inconclusivos, mas invasivo, sujeito a falsos resultados relacionados com a amostragem e exigente em termos técnicos e de recursos. Já o teste de tolerância à lactose consiste na ingestão de 50 g de lactose e medição da glicemia em jejum e aos 30, 60 e 120 minutos. A ausência de elevação significativa indica défice de lactase. Este teste apesar de muitas vezes comparável ao teste do hidrogénio expirado, é considerado de baixa sensibilidade e especificidade, sendo contraindicado em doentes com *Diabetes Mellitus*³²

Neste rastreio recorreu-se ao teste de tolerância à lactose, escolhido pela sua simplicidade de execução e pela disponibilidade de um kit fornecido por um parceiro. Contudo, as instruções do fabricante diferiam das descritas na literatura^{32, 34}, podendo comprometer a fiabilidade dos resultados. O protocolo aplicado consistiu na medição da glicemia basal, ingestão de uma bebida com 50 g de lactose, um período de espera de 10 minutos onde existiu a recolha de informação clínica, seguido de nova medição da glicemia e, após mais 10 minutos, uma última medição aos 20 minutos. Considerou-se um teste com resultado indicativo para intolerância à lactose quando a variação entre os níveis basais de glucose e os níveis após 20 minutos da ingestão da bebida glicosada não era maior do que 20 mg/dL.

O rastreio foi realizado em 18 utentes da farmácia, previamente inscritos através de marcação efetuada via QRcode presente nos folhetos de divulgação. Entre os 18 utentes avaliados, 9 obtiveram resultados compatíveis com intolerância à lactose. A elevada proporção era expectável, dado que a maioria procurou o rastreio já com forte suspeita da condição. Ainda assim, todos foram devidamente esclarecidos de que o teste tinha apenas valor indicativo e não constitui diagnóstico definitivo. Ainda assim, a atividade permitiu reforçar a literacia em saúde e sensibilizar os utentes para a importância do acompanhamento médico e farmacêutico.

Atividade 3: Aconselhamento de um suplemento de suporte nutricional para uma criança com seletividade alimentar

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, fui abordada por uma mãe que solicitava aconselhamento relativamente à escolha de um suplemento infantil. Ao explorar a situação, referiu que o filho apresentava seletividade alimentar marcada. Preocupada com a possibilidade de défices nutricionais, já tinha procurado outros suplementos nutricionais, mas devido ao formato em comprimido/cápsula não tinham sido aceites pelo filho, ficando assim as opções restringidas aos suplementos em formato de goma ou pó.

A seletividade alimentar corresponde a um padrão de recusa frequente ou de consumo restrito de certos alimentos, o que resulta numa dieta pouco diversificada e com risco de carências nutricionais. Embora possa ocorrer em crianças sem patologias associadas, é particularmente frequente em perturbações do neuro desenvolvimento, destacando-se o espectro do autismo, onde mais de 70% das crianças apresentam alterações no comportamento alimentar.³⁵ Entre as manifestações mais comuns encontram-se a rejeição de alimentos devido a características como textura, cor ou forma de preparação e a resistência em provar novos alimentos. Muitas vezes, estas situações são acompanhadas por choro, irritabilidade ou comportamentos de oposição durante as refeições. Para além das possíveis repercussões nutricionais, esta condição exerce também um impacto relevante na vida familiar, criando elevados níveis de stress nos cuidadores e exigindo adaptações constantes na rotina alimentar.^{35, 36}

Entre os micronutrientes comprometidos nesta dieta, encontra-se o zinco, uma vez que este está presente, sobretudo no peixe e marisco, nas carnes vermelhas e algumas leguminosas. Este é um mineral essencial para o crescimento e desenvolvimento infantil, dado que participa em processos como a síntese do DNA e do RNA, divisão celular e também no metabolismo energético³⁷. Este em conjunto com a vitamina C, modula a resposta imunitária, dado que este influencia o desenvolvimento e a funcionalidade das células imunitárias, nomeadamente as células do tipo T, enquanto que a vitamina C, adquirida essencialmente das frutas e vegetais, e por isso também diminuída neste caso, protege as células fagocíticas. Para além das funções imunológicas a vitamina C é também crucial na síntese do colagénio, da carnitina e de muitos neurotransmissores, sendo a sua deficiência associada a cicatrização deficiente, menor produção de energia e impacto negativo no desenvolvimento cerebral. Adicionalmente, esta aumenta a absorção do ferro não-heme, contribuindo para a prevenção da anemia.³⁸

Entre as vitaminas essenciais ao crescimento infantil encontra-se também a vitamina A, presente em alimentos de origem animal como fígado, ovos e laticínios, bem como em carotenóides de frutas e vegetais de cor laranja, amarela e verde-escura. Este nutriente é determinante para a visão, desenvolvimento celular, integridade das mucosas e para o suporte da imunidade³⁹. A vitamina D que atua na formação e manutenção saudável dos ossos. E as vitaminas do complexo B, como por exemplo o ácido fólico (B9) que é essencial para a função neurológica, é cofator de diversas vias metabólicas e ainda previne o dano endotelial⁴⁰, a cobalamina (B12), que apenas se adquire de fontes animais, que tal como o ácido fólico é indispensável ao desenvolvimento motor, cognitivo e da linguagem, a piridoxina (B6), fundamental para o metabolismo dos neurotransmissores, ajuda a regular o comportamento, especialmente na infância e adolescência, e auxilia na redução da irritabilidade e depressão e também a niacina (B3), que é essencial para o metabolismo energético, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento normal e para a manutenção de uma função cognitiva saudável. Todas estas vitaminas são apenas adquiridas de forma exógena, e numa alimentação variada os seus níveis são atingidos sem necessidade de suplementação.⁴¹

Dado que não se verificava uma alimentação equilibrada e variada, tornou-se necessário selecionar um suplemento que fosse atrativo do ponto de vista organolético para a criança e que englobasse os micronutrientes essenciais ao desenvolvimento infantil. Para assegurar que, além de uma composição qualitativamente adequada, o suplemento apresentava também quantidades ajustadas às necessidades da faixa etária em questão, realizei uma pesquisa no site da *European Food Safety Authority*, EFSA⁴², que gerou o mapa apresentado no anexo 4. O suplemento escolhido foi um preparado em formato de gomas com aromas de diferentes frutos, cuja composição está descrita na figura 1, esta composição engloba grande parte dos micronutrientes necessários ao desenvolvimento infantil acima descritos, em quantidades semelhantes às descritas no site da EFSA como quantidade diária recomendada, sendo a posologia recomendada de uma goma por dia. Paralelamente, aconselhei a mãe a procurar acompanhamento com um profissional de nutrição, de forma a obter estratégias adequadas para a introdução gradual de novos alimentos na dieta da criança, e sugeri a realização de análises laboratoriais, com o objetivo de despistar eventuais carências nutricionais.

Ingredientes	Por goma	% VRN[*]
Vitamina A	330 µg	41%
Vitamina D	5 µg	100%
Vitamina E (α-TE)	5 mg	42%
Vitamina C	40 mg	50%
Vitamina B6	0,8 mg	57%
Niacina	8 µg	50%
Biotina	12 µg	24%
Vitamina B12	1 µg	40%
Iodo	50 µg	33%
Zinco	2,8 mg	28%

*VRN: Valor de Referência do Nutriente

Figura 1: Lista de ingredientes, respetivas quantidades e percentagem face ao valor de referência do nutriente, presentes no suplemento aconselhado.

Parte 2: Temas de desenvolvimento

Tema 1: Atividade de Formação: Cisteamina como Agente Despigmentante

1.Introdução

Enquanto acompanhava o funcionamento diário da farmácia comunitária, foram introduzidas na farmácia Moreira Barros duas novas referências cosméticas com ação despigmentante, tendo como ingrediente ativo principal a cisteamina. Perante uma questão colocada pela conselheira de dermocosmética acerca do meu conhecimento sobre a eficácia e o diferencial deste composto face a outros despigmentantes já disponíveis no mercado, realizei uma pesquisa aprofundada sobre as suas propriedades, mecanismo de ação e potencial terapêutico, com o objetivo de apresentar uma explicação fundamentada à equipa. A apresentação por mim desenvolvida encontra-se disponível para consulta no anexo 6.

A pigmentação da pele é determinada pela produção de melanina, influenciada por fatores genéticos, pela exposição solar e por certos medicamentos. Distinguem-se dois tipos principais de melanina: a feomelanina, que confere tons mais claros, e a eumelanina, responsável por tonalidades mais escuras. As alterações nesse equilíbrio refletem-se de forma evidente na aparência e podem afetar significativamente a saúde psicológica e social dos indivíduos.⁴³

2. Melanogénese

2.1 Vias, enzimas-chave e alvos despigmentantes

Para entender melhor a atividade dos compostos despigmentantes é necessária a compreensão do seu principal alvo, a melanogénese.

A coloração cutânea é determinada principalmente pela síntese de melanina, tal como explicado no artigo de Gillbro J. *et al*, em 2011, efetuada pelos melanócitos, células localizadas na camada epidérmica. A melanina é produzida nos melanossomas a partir da L-tirosina, através da atividade da tirosinase, uma glicoproteína essencial que catalisa as etapas iniciais da melanogénese.⁴⁴ O processo inicia-se com a hidroxilação da L-tirosina, que entra no melanossoma por difusão facilitada, formando L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Em seguida, a L-DOPA é oxidada a L-dopaquinona, composto central a partir do qual a biossíntese se bifurca em duas vias: a da eumelanina e a da feomelanina.⁴⁴

Na via que conduz à eumelanina, a L-dopaquinona pode originar 5,6-dihidroxiindol por conversão espontânea ou, de forma alternativa, ser transformada enzimaticamente pela dopacromo tautomerase (DCT ou TRP-2) em ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico (gera melanina mais estável

e antioxidante). Estes derivados indólicos, em associação com quinonas, sofrem processos de polimerização que culminam na formação de eumelanina, pigmento de coloração castanho-escura a negra. A proteína relacionada à tirosinase 1 (TRP-1) modula a razão eumelanina/feomelanina, e adicionalmente atua como peroxidase protegendo contra o stress oxidativo.⁴⁵

Na via da feomelanina, a síntese diverge ainda a partir da L-dopaquinona, mas como refere Kumari S. *et al*, em 2018, é necessária a presença de cisteína, transportada ativamente para o interior do melanossoma. A reação entre ambos origina L-cisteinildopa, que por sua vez é convertida em intermediários benzotiazínicos. A subsequente polimerização desses compostos dá origem à feomelanina, pigmento caracterizado por tonalidades que variam do amarelo ao vermelho-acastanhado.⁴⁵

Os fotótipos de pele (I-VI) têm uma correlação linear com a atividade da fenilalanina-hidroxilase, já que esta condiciona a quantidade de L-tirosina disponível para a melanogénese.⁴⁴

2.2 Mecanismos moleculares que regulam a pigmentação:

A melanogénese é regulada por diferentes vias de sinalização que convergem no fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), considerado o principal regulador deste processo. A radiação UV estimula a expressão de proopiomelanocortina (POMC), os péptidos hormonais resultantes desta, as hormonas α e β estimulantes dos melanócitos e a hormona adrenocortícófica, ativam o recetor de melanocortina 1 (MC1R), o que desencadeia a ativação da proteína CREB por meio da via de sinalização da proteína quinase A, dependente de cAMP, causando a indução do MITF ⁴⁶. Para além desta via de sinalização, também a ativação do recetor tirosina quinase (KIT) através da proteína sinalizadora SCF, fator das células estaminais, também contribui para a pigmentação e desenvolvimento dos melanócitos, através do fator de transcrição MITF.⁴⁷ Os genes regulados pelo MITF estão ativamente envolvidos na pigmentação, incluindo, por exemplo, a ativação da enzima tirosinase e das proteínas relacionadas à tirosinase 1 e 2, cuja atividade favorece a produção de eumelanina em detrimento à produção de feomelanina⁴⁶. Por outro lado, a proteína sinalizadora de *agouti* (ASP) atua como antagonista do recetor MC1R, inibindo a indução do MITF e consequentemente reduzindo a expressão das enzimas acima mencionadas, favorecendo a produção de feomelanina.⁴⁷

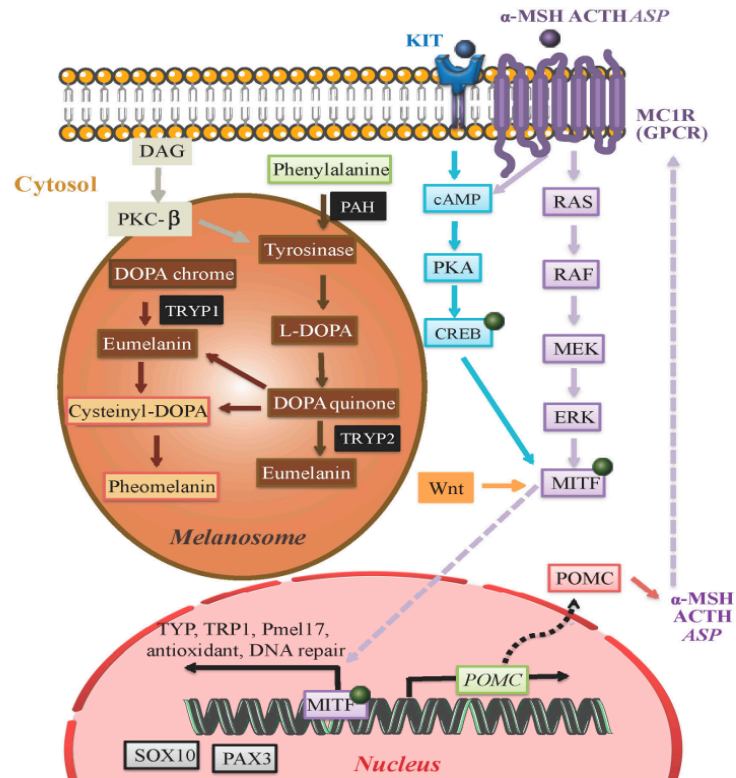


Figura 2: Esquema representativo dos mecanismos moleculares que regulam a pigmentação⁴⁶

2.2. Mecanismos que sustentam as patologias hiperpigmentares

Como explica Nautiyal A. *et al* no artigo publicado em 2021⁴⁸, a hiperpigmentação cutânea resulta da produção excessiva ou da distribuição anômala de melanina, pigmento sintetizado pelos melanócitos localizados na camada basal da epiderme.⁴⁸ Estes pigmentos são produzidos em organelos especializados, os melanosomas, e transferidos para os queratinócitos, conferindo a coloração cutânea. O artigo de Nautiyal A. *et al*, em 2021, refere ainda que processo de melanogénese é regulado pela enzima tirosinase e pelas proteínas relacionadas, TYRP1 e TYRP2, cuja expressão depende do fator de transcrição MITF. Diversos estímulos externos e internos modulam esta via, nomeadamente a radiação ultravioleta, hormonas, mediadores inflamatórios e fatores parácrinos libertados por queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. Estes estímulos atuam através da via α -MSH/MC1R, da ativação do cAMP/CREB e da indução de MITF, culminando na intensificação da síntese de melanina.⁴⁸

No melasma, a hiperpigmentação é desencadeada principalmente por estímulos externos, como a radiação ultravioleta e a luz visível, que ativam a via α -MSH/MC1R mediada por p53. Este mecanismo aumenta os níveis de cAMP, ativa o fator de transcrição MITF e promove a expressão de tirosinase, e das proteínas associadas à tirosinase, TYRP1 e TYRP2, intensificando a síntese de

melanina.⁴⁹ Em paralelo, o stress oxidativo reduz a capacidade antioxidante cutânea e favorece o acúmulo de pigmento. Alterações na membrana basal permitem a deposição de melanina na derme, enquanto fibroblastos senescentes, mastócitos e alterações vasculares secretam mediadores, que reforçam a estimulação dos melanócitos. A integração destes mecanismos resulta numa pigmentação persistente e de difícil tratamento.⁴⁹

Nos lentigos solares, os fibroblastos senescentes parecem desempenhar um papel central na melanogénese, acumulando-se na derme superficial e alterando o seu fenótipo secretor. A redução do fator derivado de estroma 1, SDF1, e a libertação de fatores pró-pigmentantes, favorecem a ativação melanocítica e contribuem para a hiperpigmentação característica destas lesões.⁵⁰

Além do melasma e dos lentigos solares, a hiperpigmentação pode ainda ocorrer em contexto de inflamação cutânea, dando origem à hiperpigmentação pós-inflamatória. Neste caso, a lesão inicial desencadeia a libertação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e citocinas pró-inflamatórias, que aumentam a atividade da tirosinase e promovem a transferência de melanossomas para os queratinócitos.⁵¹

Assim, a hiperpigmentação deve ser entendida como um processo multifatorial e complexo, onde a desregulação da melanogénese é sustentada tanto pela ativação direta dos melanócitos como pelo contributo de células vizinhas e mediadores locais.⁴⁸

3.Substâncias ativas despigmentantes mais utilizadas atualmente

Hidroquinona: Considerada o *gold standard* ⁵² no tratamento do melasma, especialmente na formulação de Kligman (hidroquinona combinada com um retinoide tópico e um corticoesteróide) atua principalmente pela inibição da tirosinase através da ligação ao cobre, bloqueando a conversão de DOPA em melanina. Para além deste efeito, apresenta também ação promotora da degradação dos melanossomas e altera a estrutura da membrana dos melanócitos, podendo induzir necrose celular. O efeito adverso mais comum é a dermatite de contacto, caracterizada por eritema, sensação de ardor, prurido e descamação. Contudo, o maior risco associado ao uso prolongado é a ocronose exógena.⁵³ Nesta condição observa-se, na histopatologia, depósitos de pigmento ocrónico na derme, tal deve-se à inibição da enzima ácido homogentísico oxidase pela hidroquinona, o que resulta no acúmulo deste na pele, com consequente polimerização, estes depósitos resultam em manchas com aspeto amarelo-acastanhado, com formato de banana característico.⁵⁴ Face a estes riscos, a presença desta substância em cosméticos não é permitida na Europa, estando listada como substância proibida no Anexo II do Regulamento Cosmético da EU, bem como os seus precursores capazes de a libertar. No entanto encontra-se em formulações consideradas como medicamento, sujeitas a avaliação e supervisão médica.

Arbutina: Composta pela ligação da hidroquinona à D-glicose, é usada como alternativa à hidroquinona para a despigmentação cutânea, principalmente pela inibição dose-dependente da atividade da tirosinase (TYR), levando à redução da síntese de melanina sem afetar de forma significativa a viabilidade celular. Atua como inibidor enzimático, podendo interferir em etapas da pós-tradução ou no processo de maturação da TYR, além de competir com os substratos naturais pelo seu local ativo. Adicionalmente, demonstrou eficácia na atenuação da hiperpigmentação induzida por α -MSH em modelos celulares e cutâneos.⁴⁶

Retinoides tópicos: Os retinoides, como a tretinoína, atuam ao inibir a transcrição da tirosinase e de proteínas associadas, reduzir a transferência de melanossomas e acelerar a renovação epidérmica. A promoção da descamação epidérmica e a redução do estrato córneo, aumenta a permeabilidade cutânea e favorece a penetração de outros agentes despigmentante.⁵² A redução do estrato córneo, compromete a integridade da barreira cutânea, o que torna a pele mais suscetível à irritação e à sensibilidade, sendo por isso estes agentes considerados fotossensibilizantes.⁵⁵ Estes são eficazes em monoterapia ou em combinação, embora associados a efeitos irritativos frequentes e à necessidade de tratamentos prolongados.⁵⁶

Ácido ascórbico: Apresenta ação antioxidante e, por meio da ligação ao cobre, inibe a enzima tirosinase. Adicionalmente, bloqueia a polimerização dos intermediários da melanina, resultando na supressão da melanogênese. Trata-se de um agente bem tolerado e significativamente menos irritante do que a hidroquinona.⁵²

Ácido azelaico: O ácido azelaico, utilizado em concentrações entre 15 e 20%, é eficaz no tratamento do melasma e da hiperpigmentação pós-inflamatória. Atua de forma antiproliferativa e seletiva sobre melanócitos hiperativos, inibindo a tirosinase e enzimas mitocondriais, com mínimo impacto na pele normal. Em diversos estudos apresentou eficácia comparável à da hidroquinona a 4% e superior à observada com a formulação a 2%, podendo ser usado isoladamente ou em associação com tretinoína e ácido glicólico, onde potencia o efeito despigmentante. É considerado seguro, inclusive em doentes intolerantes à hidroquinona, embora possa causar efeitos adversos ligeiros e transitórios, como prurido ou ardor.⁵⁶

Ácido glicólico: Este alfa-hidroxiácido provoca ruptura na adesão entre os queratinócitos, promovendo a descamação, atua diminuindo o pH do estrato córneo, o que enfraquece as ligações iônicas e de hidrogénio entre os queratinócitos, este ambiente ácido promove ainda, a ativação de enzimas que degradam a proteínas de adesão.⁵⁷ Para além desta ação inibe a tirosinase, reduzindo a produção de melanina^{48, 52}. Em concentrações mais elevadas, pode induzir epidermólise,

caracterizada pela separação entre as camadas da epiderme e da derme, resultando em fragilidade e formação de bolhas na pele.⁵⁸

Niacinamida: É a forma ativa e hidrossolúvel da niacina (vitamina B3) e atua na despigmentação ao inibir de forma reversível a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, reduzindo a pigmentação. Para além do efeito despigmentante, apresenta também propriedades anti-inflamatórias e contribui para atenuar alterações cutâneas induzidas pela radiação solar. Em concentrações de 4–5%, demonstrou eficácia clínica com efeitos adversos geralmente ligeiros e transitórios, como ardor, eritema e prurido.⁵⁹

Ácido tranexâmico: O seu potencial como agente despigmentante advém da sua capacidade de inibir o ativador do plasminogénio e, por isso, interferir na via plaminogénio/plasmina, reduzindo assim, fatores melanogénicos como as prostaglandinas, leucotrienos, o fator de crescimento de fibroblastos e a hormona estimuladora dos melanócitos alfa. Adicionalmente, verificou-se que o ácido tranexâmico reduz a expressão de endotelina-1 e o número de vasos CD31⁺, fatores também envolvidos no processo de pigmentação cutânea.^{52, 56}

Ácido kójico: É um metabolito de origem fúngica, frequentemente presente em alimentos asiáticos, reconhecido pelo seu efeito hipopigmentante. Atua como antioxidante, com capacidade de quelatar iões divalentes, neutralizar radicais livres e inibir a tirosinase, reduzindo assim a síntese de melanina. Para além da sua ação despigmentante, apresenta também propriedades antiproliferativas, anti-inflamatórias, antibacterianas e fotoprotetoras.⁶⁰ Geralmente é bem tolerado, embora possam ocorrer efeitos adversos como dermatite de contacto, irritação local, prurido, edema ou dor.⁵²

4.Cisteamina:

A procura por novos agentes despigmentantes tem aumentado devido às limitações dos tratamentos clássicos, como a hidroquinona, que embora eficaz, está associada a efeitos adversos relevantes e restrições regulamentares. Além disso, muitos casos de melasma, lentigos solares e hiperpigmentação pós-inflamatória apresentam resposta parcial ou recorrência após suspensão da terapêutica. Neste contexto, torna-se essencial identificar alternativas mais seguras, bem toleradas e eficazes, capazes de atuar em diferentes alvos da melanogénese e oferecer opções a doentes com pele sensível ou intolerância aos agentes convencionais⁶¹ A cisteamina tem sido há vários anos estudada como uma alternativa promissora aos despigmentantes clássicos.

4.1 Origem e características da cisteamina

A cisteamina, de fórmula química $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, é um aminotiol que se forma endogenamente através da degradação da coenzima A. No percurso metabólico desta molécula, tal como explica o artigo de Besouw M. *et al* de 2013, a panteteína formada é clivada pela enzima panteteinase (vanina), originando cisteamina e ácido pantoténico. Posteriormente, a cisteamina é metabolizada em hipotaurina pela enzima cisteamina dioxigenase, que sofre depois uma oxidação pela hipotaurina desidrogenase formando a taurina, que é eliminada sobre a forma de sais biliares através das fezes ou da urina. A utilização terapêutica da cisteamina foi inicialmente consolidada no contexto da cistinose, uma doença rara em que o fármaco desempenha um papel crucial na redução da acumulação intralisossómica de cistina. No entanto, o desenvolvimento de novas formulações abriu caminho para a exploração de novas indicações clínicas para a molécula ⁶²

4.2 Mecanismo de ação despigmentante da cisteamina

A cisteamina exerce o seu efeito despigmentante principalmente pela inibição da tirosinase, a enzima central da biossíntese da melanina. Paralelamente, promove o aumento dos níveis intracelulares de glutatona, através da conversão de cistina em cisteína, facilitando a entrada deste aminoácido no meio intracelular e potenciando a sua ligação ao glutamato para formação de glutatona. Esse aumento conduz a um desvio da melanogénese da via da eumelanina para a via da feomelanina, pigmento de tonalidade mais clara. Este desvio ocorre porque, aquando da formação da dopaquinona, parte cicliza espontaneamente para ciclodopa; quando este intermediário se conjuga com compostos tiol, como a cisteína ou a glutatona, origina-se a feomelanina.⁶³ O grupo tiol da cisteamina confere-lhe ainda a capacidade de neutralizar intermediários reativos (como a dopaquinona) e de quelatar iões metálicos, como ferro e cobre (essencial para a atividade da tirosinase) interrompendo reações oxidativas que sustentam a melanogénese. Apesar destes avanços na compreensão do seu mecanismo de ação, o processo molecular exato da cisteamina permanece indefinido, justificando o contínuo interesse em estudos experimentais e clínicos.^{63, 64} Ensaio *in vitro* evidenciaram que o efeito despigmentante da cisteamina em melanócitos resulta da supressão da melanogénese, não estando associado a mecanismos de citotoxicidade celular.⁶⁵

4.3 Estratégias de estabilização e otimização organoléptica

Apesar do potencial da cisteamina, o seu desenvolvimento foi durante muito tempo limitado pela instabilidade química, odor intenso e problemas organoléticos. O grupo tiol oxida facilmente em meio aquoso, sobretudo em pH alcalino ou na presença de iões metálicos, originando cistamina e radicais livres.⁶⁶

Para contornar estas limitações, uma das estratégias mais utilizadas é a encapsulação em lipossomas, o que confere maior estabilidade, biocompatibilidade e melhor absorção, já demonstrada no tratamento da cistinose. Estudos demonstraram que apesar da encapsulação reduzir a atividade inibitória para com a tirosinase, aumenta a penetração da molécula nas camadas da pele e a sua retenção, sem efeitos na sua atividade antioxidante.⁶⁷

O uso clínico da cisteamina só se tornou viável após 2010, com o desenvolvimento de uma formulação tópica estabilizada (*Cyspera*® 5%), que reduziu de forma significativa o problema do odor intenso. Esta é precisamente a forma de estabilização utilizada numa das referências presentes na farmácia Moreira Barros, enquanto a outra recorre à encapsulação da cisteamina associada a um sistema *Dual-Chamber*, que mantém os princípios ativos separados até ao momento da aplicação, já que esta formulação contém também ácido tranexâmico, retinol e niacinamida, evitando assim a degradação, reduzindo o odor e melhorando a penetração cutânea. Desde então, a cisteamina tem sido alvo de diversos ensaios clínicos que comprovam a sua eficácia, sobretudo no melasma epidérmico, mas também noutras formas de hiperpigmentação cutânea.⁶⁶

4.4 Eficácia e resultados clínicos como despigmentante

4.4.1 Ensaios clínicos randomizados

Estudos comparativos de dois ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstraram resultados expressivos com a cisteamina, registando reduções médias do melasma de 65,1% e 62% no índice MASI, escala clínica criada para quantificar a gravidade do melasma e avaliar a resposta ao tratamento, em contraste com 11,2% e 22% nos grupos placebo, após 16 semanas de tratamento. A formulação foi, no geral, bem tolerada, com efeitos adversos limitados a manifestações ligeiras e transitórias, como eritema, secura, prurido ou ardor. Alguns participantes notaram o odor característico da cisteamina, mas sem impacto relevante na adesão.⁶⁸

Num estudo conduzido na Austrália, Nguyen J. *et al*, em 2021, a eficácia da cisteamina foi comparada à da hidroquinona. Diferentemente dos ensaios anteriores, este incluiu um grupo mais heterogéneo em termos de fotótipos cutâneos e utilizou o índice mMASI, versão simplificada e mais reprodutível, em vez do MASI. Após 16 semanas, observou-se uma redução de 32% no grupo tratado com hidroquinona e de 21,3% no grupo tratado com cisteamina. Importa referir que, nos

casos em que o tratamento com cisteamina foi aplicado de forma consistente, os resultados foram mais expressivos, atingindo uma redução de 39,1% no mMASI. Embora limitado pelo reduzido tamanho da amostra, 14 participantes no total, e pela possibilidade do odor residual da cisteamina ter comprometido parcialmente o cegamento, este estudo reforça o potencial da cisteamina como alternativa eficaz no tratamento do melasma ligeiro a moderado.⁶⁹

Num ensaio clínico realizado no Irão, Karrabi M. *et al*, em 2021, foram avaliados 50 participantes com melasma epidérmico, a eficácia da cisteamina 5% foi comparada à fórmula de Kligman modificada (4% hidroquinona, 0,05% ácido retinóico e 0,1% betametasona). Após quatro meses de tratamento, a redução percentual do mMASI foi significativamente maior no grupo da cisteamina (51,3%) em comparação com o outro grupo (42,3%), embora as avaliações globais de investigadores e doentes não tenham mostrado diferenças relevantes. Em termos de segurança, a cisteamina demonstrou melhor tolerabilidade, com menos casos de eritema, secura, prurido e irritação, ao contrário da fórmula modificada de Kligman, onde estes efeitos foram frequentes e mais intensos. Alguns doentes relataram odor desagradável da cisteamina, mas sem necessidade de interrupção do tratamento. Globalmente, neste estudo, a cisteamina revelou-se mais eficaz e segura do que a fórmula de Kligman modificada para o tratamento do melasma epidérmico.⁷⁰

A cisteamina tem demonstrado eficácia não apenas no melasma, mas também noutras patologias de hiperpigmentação de difícil tratamento, como os lentigos solares. Os tratamentos atualmente disponíveis para estas lesões, como a crioterapia, os peelings químicos e o uso de laser e os tratamentos tópicos com diversos despigmentantes,⁷¹ apresentam limitações relevantes, incluindo eficácia temporária, risco de hipopigmentação, recidiva e custos elevados. Neste contexto, justificou-se a avaliação da cisteamina como alternativa terapêutica. Num ensaio clínico com 30 doentes, Saki N. *et al*, em 2024, a aplicação tópica estabilizada de cisteamina durante 12 semanas resultou numa redução de cerca de 40% na intensidade das lesões, em contraste com apenas 2% no grupo controlo, com boa tolerabilidade e ausência de efeitos adversos relevantes.⁷²

4.4.2 Case reports

Existem também já descritos, *case reports*, que reforçam a segurança e a eficácia da cisteamina em casos de melasma resistentes, como o caso clínico de uma mulher de 44 anos, fototipo V, com melasma resistente à fórmula de Kligman e sinais de atrofia cutânea induzida por corticóides. Após iniciar tratamento com cisteamina 5% em aplicação diária durante 15 minutos, revelou melhoria significativa das lesões 2 a 4 meses depois, confirmada por MASI e colorimetria digital. O regime de manutenção (duas vezes por semana) permitiu controlar a doença durante 3 anos, sem recidivas nem efeitos adversos relevantes.⁷³

Mathe *et al.* (2021) relataram o caso de uma mulher de 20 anos, fototipo V, com hiperpigmentação pós-inflamatória crónica, resistente ao adapaleno e à fórmula de Kligman modificada. O tratamento com cisteamina tópica 5% aplicada diariamente durante quatro meses, associado a fotoproteção rigorosa, resultou numa melhoria clínica significativa, confirmada pela redução do índice de melanina (904 para 818), medido por Mexameter® aparelho que calcula a concentração de melanina através da absorção da luz emitida pelo aparelho, sem efeitos adversos, demonstrando o potencial da cisteamina como alternativa segura e eficaz em hiperpigmentação pós-inflamatória resistente.⁷⁴

5. Conclusão

A cisteamina tem vindo a afirmar-se como uma alternativa válida aos despigmentantes clássicos, demonstrando eficácia significativa não apenas no melasma, mas também noutras formas de hiperpigmentação de difícil tratamento, como os lentigos solares e a hiperpigmentação pós-inflamatória.

Esta formação permitiu compreender melhor a evidência clínica, o mecanismo de ação e a aplicação das formulações com cisteamina, além de relembrar os mecanismos de ação dos principais ativos despigmentantes e reconhecer as diferenças entre eles, conhecimento essencial para prestar um aconselhamento mais personalizado e fundamentado aos utentes. Para facilitar a prática, elaborei a tabela do anexo 5, que resume os principais princípios ativos utilizados em cosmética e destaca as suas particularidades, servindo de apoio rápido em situações de dúvida.

Importa ainda salientar que os avanços na estabilização da molécula e na melhoria das suas características organoléticas deverão favorecer a crescente incorporação da cisteamina em formulações despigmentantes futuras, reforçando o seu papel como substância ativa de destaque nesta área.

Tema 2: Terapias Senolíticas e o Desafio do Envelhecimento Saudável: Revisão sobre Dasatinib e Quercetina

1.Introdução

Nas últimas décadas, a esperança média de vida global aumentou de forma significativa, passando de cerca de 52 anos em 1960 para mais de 73 anos em 2020, segundo dados da Organização Mundial da Saúde⁷⁵ e do Banco Mundial⁷⁶, resultado direto da melhoria das condições de vida, da implementação de medidas de saúde pública e do avanço contínuo da tecnologia médica. Este fenómeno, embora constitua um marco positivo em termos de desenvolvimento social, representa também um desafio crescente para os sistemas de saúde, uma vez que o envelhecimento está associado a maior incidência de doenças crónicas e a uma carga acrescida para a sociedade.⁷⁷

O envelhecimento corresponde a um processo natural de transformação biológica, associado a alterações cumulativas que diminuem resiliência fisiológica e aumentam a suscetibilidade a doenças. A definição de envelhecimento saudável, segundo a Organização Mundial de Saúde, não se restringe à ausência de patologia, mas assenta na preservação da capacidade funcional e do bem-estar físico, cognitivo e social. Em contrapartida, o envelhecimento patológico traduz-se numa trajetória em que a perda funcional é dominante, marcada pela multimorbilidade, pela fragilidade e pela progressiva dependência de cuidados, conduzindo a uma deterioração significativa da qualidade de vida.⁷⁸

Durante o período de estágio, constatei a existência de um número expressivo de utentes que se deslocavam à farmácia para levantar medicação e suplementos destinados a familiares de idade avançada, frequentemente com múltiplas comorbilidades e já incapazes de realizar essa tarefa de forma autónoma. Esta realidade evidencia a elevada prevalência de dependência funcional associada ao envelhecimento e à doença crónica, sublinhando a necessidade da investigação de intervenções farmacológicas capazes de preservar a autonomia e a capacidade funcional, ao longo do envelhecimento.

Este enquadramento levou-me a procurar compreender quais as opções farmacológicas em investigação, orientadas para a promoção de um envelhecimento mais resiliente.

2. Bases biológicas do envelhecimento

As intervenções farmacológicas antienvhecimento visam interferir nos processos celulares fundamentais identificados como determinantes do envelhecimento biológico.

A tabela 4 sintetiza aos principais mecanismos biológicos subjacentes ao processo de envelhecimento celular e tecidual, destacando as suas alterações, consequências fisiológicas e a forma como se relacionam com a senescência.

Tabela 4: Tabela resumo das bases biológicas do envelhecimento

Mecanismo	Alteração principal	Consequências fisiológicas	Relação com a senescência
Instabilidade genética ⁷⁹	Acumulação de danos no DNA e mutações permanentes	Perda de controlo da expressão génica, aumento do risco oncológico e declínio funcional dos tecidos	Ocorrência respostas de reparação, senescência ou apoptose, contribuindo para inflamação crónica e doenças degenerativas
Alterações epigenéticas ^{80, 81}	Metilação aberrante do DNA, modificação de histonas, remodelação da cromatina e RNA não codificante	Instabilidade genética e desregulação da expressão génica e perda de identidade celular	Reativação de retrotransposões e ativação de fenótipos inflamatórios que amplificam a inflamação tecidual
Encurtamento dos telómeros ⁸²	Erosão progressiva das extremidades cromossómicas	Diminuição da capacidade replicativa e instabilidade cromossómica	Ativação de respostas de dano no DNA, bloqueio da proliferação e indução da senescência replicativa
Disfunção mitocondrial e perda da proteostase ⁸³	Aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e diminuição da atividade das chaperonas	Stress oxidativo, inflamação e morte celular, acumulação de proteínas com estrutura incorreta e agregados tóxicos	Criação de um microambiente pró-senescente e amplificação do fenótipo secretor associado ao envelhecimento
Disbiose intestinal ⁸³	Alteração qualitativa e quantitativa da microbiota intestinal	Fragilidade, disfunção imunitária e permeabilidade intestinal aumentada	Amplificação da inflamação sistémica e agravamento da senescência tecidual
Alteração da comunicação intercelular ⁸³	Produção aberrante de citocinas, fatores de crescimento e moléculas pró-inflamatórias	Inflamação crónica sistémica e disfunção tecidual	Amplifica sinais inflamatórios e recruta células imunitárias

3.Senescência celular

3.1 Características, fenótipo secretor associado à senescência e implicações patológicas

A ocorrência de dano no DNA, stress oxidativo, encurtamento dos telômeros ou até da ativação de oncogenes, estímulos de stress celular, ativam a resposta a danos no DNA, conduzindo à sinalização mediada pelas vias p53/p21^{CIP1}/WAF1 e p16^{INK4a}/proteína do retinoblastoma, entre outras, ocorrendo a paragem do ciclo celular⁸² e desenvolvendo um processo de senescência. Este estado das células está intimamente ligado ao envelhecimento.

A senescência celular designa o estado em que uma célula perde de forma definitiva a capacidade de se dividir. As células adquirem uma morfologia aumentada e achatada, perdem Lamin B1 (proteína estrutural) e apresentam remodelação da cromatina. Ocorre ainda maior atividade oxidativa mitocondrial e ativação de vias antiapoptóticas, o que lhes confere resistência à morte celular. Na senescência observa-se aumento da atividade lisossômica e indução do fenótipo secretor associado ao envelhecimento (SASP). A autofagia, processo de degradação de organelos e macromoléculas danificadas, está intimamente ligada à senescência, embora de forma ambígua: pode tanto promover a morte celular como favorecer a sobrevivência e até induzir senescência, dependendo do tipo celular e do contexto.⁸⁴

Apesar de não proliferarem, as células senescentes mantêm-se metabolicamente ativas e distinguem-se pela secreção de um conjunto específico de moléculas bioativas, do fenótipo SASP. Estas moléculas exercem múltiplos efeitos, entre eles a capacidade de recrutamento de células imunitárias, responsáveis pela remoção de células senescentes, facilitando a substituição destas por células funcionais.⁸⁵ As células senescentes são normalmente eliminadas pelo sistema imunitário no espaço de dias ou semanas, no entanto quando se acumulam além de um limiar crítico propagam-se e resistem à *clearance* imunitária. A sua persistência, sobretudo com SASP pró-inflamatório, promove disfunção tecidual, menor capacidade regenerativa, inflamação, fibrose, degradação da matriz extracelular, resistência à insulina, défice de reparação óssea e risco acrescido de transformação maligna.⁸² Estas células estão, por isso, frequentemente associadas ao desenvolvimento de doenças crónicas como Alzheimer, osteoartrite, osteoporose, diabetes tipo II, aterosclerose, cirrose e insuficiência renal. Em todos estes contextos, a senescência promove inflamação crónica, fibrose e degradação tecidual, constituindo um elo central entre envelhecimento e patologia degenerativa. A expressão de membros da família do fator de transformação do crescimento beta (TGF-β), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e quimiocinas, no fenótipo SASP, promovem a propagação da senescência secundária, exacerbando a carga de células senescentes.⁸⁶

3.2 Biomarcadores de senescência celular

A atividade da β -galactosidase é ainda hoje um dos marcadores mais utilizados para identificar células senescentes, uma vez que dada a sua atividade aumentada nas células senescentes pode ser detetada a pH 6, adquirindo o nome de β -galactosidase associada à senescência, ao contrário do pH ácido normal em que normalmente é detetada (pH 4). No entanto, apresenta limitações, já que pode surgir positiva em células não senescentes e a sua deteção pode ser afetada pela densidade celular.⁸⁷ Deste modo, têm sido estudados outros biomarcadores, como os componentes das vias de sinalização associadas à senescência p16 e p21, o encurtamento telomérico, a presença do marcador de ruturas duplas no DNA e alterações cromatínicas como os focos de heterocromatina associados à senescência. Adicionalmente, as células senescentes apresentam menor capacidade proliferativa, avaliada pelos análogos sintéticos da timidina (BrdU/EdU) e maior resistência à apoptose associada a proteínas da família Bcl.⁸⁸

4. Estratégias farmacológicas antienvelhecimento

Assente neste racional, foram desenvolvidas duas classes farmacológicas direcionadas à senescência celular, com objetivo de melhorar o tempo de vida com ausência de doença, surgindo então os senoterapêuticos, subdivididos em senolíticos e senomórficos. No presente trabalho, será abordada apenas a ação farmacológica dos senolíticos, uma vez que os senomórficos não serão objeto de análise detalhada.

4.1 Senolíticos

Estes agentes terapêuticos exercem a sua ação através da eliminação seletiva de células senescentes. Atuam sobre as vias antiapoptóticas das células, bloqueando os mecanismos de resistência que estas utilizam para resistir à *clearance* imunitária e promovendo a apoptose das mesmas, preservando simultaneamente o tecido saudável.⁸⁹ O mecanismo pelo qual atuam varia, existindo então diferentes classes, como por exemplo inibidores da família de células B do linfoma 2 (Bcl-2), família que inclui as proteínas Bcl-2, Bcl-X_L e Bcl-w, estas proteínas estão sobre-expressas nas células senescentes, e inibem a permeabilização da membrana externa mitocondrial através do sequestro das proteínas pró-apoptóticas, evitando assim a apoptose.⁹⁰ A inibição destas proteínas reguladoras da sobrevivência celular induz a morte seletiva das células senescentes.^{91, 92} Os inibidores das *heat shock proteins* (HSPs), em particular da HSP90, surgem também como senolíticos relevantes, já que estas desempenham um papel fundamental na estabilização de centenas de proteínas-alvo, muitas das quais envolvidas em vias antiapoptóticas.⁹³ A sobre-expressão de HSP90 está associada a cancro, doenças neurodegenerativas e stress celular, dada a sua capacidade de estabilizar proteínas mutantes e oncogénicas. A desestabilização desta classe

resulta numa apoptose seletiva de células senescentes.⁹⁴ A interferência na via do p53, cuja atividade transcricional desempenha um papel central na indução e manutenção do estado de senescência celular.⁹¹ A eliminação das células senescentes pode ser também provocada pela interrupção da interação entre o p53 e a proteína forkhead box O4 (FOXO4).⁹⁰ O fator de transcrição FOXO4 encontra-se em níveis aumentados nas células senescentes, onde atua impedindo a apoptose através da ligação e sequestro da proteína nuclear p53.⁹⁵ A interrupção dessa interação resulta na saída do núcleo do p53, permitindo que este promova a apoptose, ao estimular a libertação de citocromo C das mitocôndrias para o citoplasma.⁹⁰ As quinases do tipo fosfatidilinositol-3 (PI3K) constituem enzimas lipídicas com papel central na regulação de diversos processos celulares, em contexto fisiológico a via PI3K-AKT, ativada por estímulos externos que conduzem a fosforilação da via AKT, como fatores de crescimento, insulina ou citocinas⁹⁶, constitui um importante sistema de sinalização intracelular que, em resposta a estímulos externos, promove o metabolismo, a proliferação, a sobrevivência celular, o crescimento e a angiogénese⁹⁷. Assim sendo, uma ativação anómala e contínua desta via, situação documentada em aproximadamente um terço dos tumores humanos, confere uma resistência à morte celular programada e uma expansão descontrolada das células.⁹⁶

4.1.1 Combinação Dasatinib e quercetina

A associação entre o dasatinib, um inibidor da tirosina quinase e a quercetina, um flavonóide natural, constitui uma das primeiras e mais investigadas estratégias senolíticas, concebida para eliminar seletivamente as células senescentes. A combinação tem como racional terapêutico o bloqueio simultâneo das vias de sobrevivência intracelular, aumentando a probabilidade de induzir apoptose em células senescentes, sem grande impacto nas células saudáveis.⁹⁸

Mecanismos moleculares principais

O dasatinib atua como inibidor de diversas tirosinas quinases, incluindo membros da família SCR, proteínas chave na transmissão de sinais celulares, o que resulta na supressão de sinalizações pró-sobrevivência e na atenuação da via Wnt/ β -catenina em certos contextos celulares.⁹⁹ Via que quando sobre-expressa, promove a senescência celular, através do stress oxidativo e da inflamação crónica, uma vez que regula genes envolvidos na proliferação celular, regeneração tecidual e na manutenção das células estaminais.¹⁰⁰ A inibição promovida pelo dasatinib reduz a fosforilação dos mediadores, limitando a translocação nuclear da β -catenina e a expressão de genes pró-fibrogénicos, como Snail/Slug, que contribuem para a transição epitélio-mesenquimal e fibrose.⁹⁹ A quercetina, dada ser um polifenol, tem a capacidade de interagir com espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, atuando de modo a interromper as reações em cadeia oxidativas e, assim,

preservar a viabilidade celular.¹⁰¹ Por outro lado, a quercetina interfere em vias metabólicas e antiapoptóticas essenciais para a sobrevivência das células senescentes, nomeadamente a via PI3K/AKT e membros da família BCL-2.^{98, 102} Os efeitos antioxidantes da quercetina promovem também a inibição do fator de transcrição NF-κB, fator responsável pela indução de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1β e IL-6. Este efeito resulta numa menor expressão do fenótipo secretor associado ao envelhecimento, reduzindo o potencial inflamatório.¹⁰³ Parte dos efeitos benéficos da quercetina devem-se à ativação da quinase da proteína ativada por AMP (AMPK), uma quinase que se comporta como um sensor metabólico. A ativação desta promove o aumento das vias catabólicas produtoras de ATP e a inibição dos processos anabólicos que consomem energia, contribuindo para restaurar a homeostase metabólica e reduzir o stress oxidativo.¹⁰⁴ Desta forma, a ação conjunta destes dois fármacos permite abranger um maior espectro de vias antiapoptóticas. O dasatinib apresenta maior seletividade para células senescentes de origem adiposa e mesenquimatosa, enquanto a quercetina exerce um efeito predominante sobre células endoteliais e epiteliais. A combinação dos dois potencia a remoção de células senescentes e leva à diminuição de biomarcadores clássicos da senescência e de citocinas pró-inflamatórias associadas ao fenótipo secretor associado à senescência.^{98, 99}

Tabela 5: Mecanismo de ação da combinação dasatinib e quercetina

Componente	Principais vias de sinalização alvo	Mecanismo de ação molecular	Efeitos biológicos resultantes	Tipo celular mais afetado
Dasatinib ^{99, 100}	Família de quinases SRC, Wnt/β-catenina,	Inibe tirosina-quinases que regulam a proliferação e sobrevivência celular, bloqueia a translocação nuclear da β-catenina, reduzindo a expressão de genes pró-fibrinogénicos, atenua a sinalização pró-inflamatória	Redução da fibrose, inflamação e resistência à apoptose, indução seletiva da morte de células senescentes	Células adiposas e mesenquimais senescentes
Quercetina ^{98, 101, 102}	PI3K/AKT, Bcl-2 e Bcl-X, NF-κB, AMPK	Inibe as vias antiapoptóticas e metabólicas associadas à sobrevivência das células senescentes, reduz a fosforilação da AKT, suprimindo a síntese proteica e o stress oxidativo, bloqueia o NF-κB, diminuindo a inflamação e fibrose	Indução da apoptose mitocondrial, redução da secreção SASP (IL-6; IL-1 β; TNF-α) restauração parcial da homeostase tecidual.	Células endoteliais e epiteliais senescentes
Combinação dasatinib e quercetina ^{98, 99}	Múltiplas vias antiapoptóticas das células senescentes	Atuação sinérgica sobre vias de sobrevivência distintas; o dasatinib e a quercetina abrangem diferentes populações celulares senescentes, bloqueando simultaneamente vias pró-sobrevivência e pró-inflamatórias	Eliminação sinérgica de células senescentes; redução de marcadores de senescência e de mediadores inflamatórios do SASP; melhoria da função tecidual	Multitecidual

4.2.1 a) Evidência pré-clínica (estudos (in vitro e em modelos animais))

Embora existam numerosos estudos pré-clínicos que relatem as propriedades senolíticas da combinação do dasatinib com a quercetina, nesta secção serão apresentados apenas alguns, considerados os mais relevantes, que evidenciem os seus efeitos comprovados e incluam igualmente dados relativos à sua segurança.

O estudo de Islam M. *et al*, publicado em 2022¹⁰² avaliou os efeitos da combinação dasatinib e quercetina, em ratos idosos, demonstrando a evidência pré-clínica da sua ação senolítica e metabólica. A administração intermitente da combinação promoveu uma redução significativa de marcadores de senescência no tecido adiposo, evidenciada pela redução da atividade da β -galactosidase, e pela redução da expressão dos componentes das vias de sinalização associadas à senescência p16 e p21, como o p16^{Ink4a} e p21^{Cip1}, proteínas que bloqueiam a progressão do ciclo celular na fase G1. Paralelamente o estudo de Islam M. *et al*, publicado em 2022, demonstra a diminuição do fenótipo secretor associado à senescência, com menores níveis de citocinas pró-inflamatórias e simultaneamente uma redução da infiltração de linfócitos T e macrófagos no tecido adiposo, indicando que o tratamento exerceu uma ação anti-inflamatória no local.

Estes efeitos resultaram numa redução da inflamação local e numa melhoria do metabolismo sistémico, com melhor tolerância à glicose, redução da glicemia em jejum e indicadores sugestivos de menor gluconeogénese hepática.

O artigo fornece forte evidência pré-clínica do potencial senolítico da combinação de dasatinib com a quercetina, reforçando a sua relevância como estratégia terapêutica promissora para o tratamento de disfunções metabólicas associadas ao envelhecimento.¹⁰²

Também o artigo de Zhao J. *et al*, publicado em 2025¹⁰⁵, providencia fortes evidências do uso da combinação dasatinib com a quercetina em patologias relacionadas com o envelhecimento, este artigo descreve o estudo pré-clínico conduzido pela equipa para avaliar o potencial terapêutico da combinação senolítica na osteoartrose das articulações facetarias lombares, uma das principais causas de dor lombar crónica. Com base na hipótese de que a senescência dos condrócitos desempenha um papel central na degeneração articular, o estudo de Zhao J. *et al*, publicado em 2025, testou, se a eliminação seletiva das células senescentes poderia reverter ou atrasar o processo degenerativo. Para tal, analisaram amostras humanas de articulações degeneradas, o que lhes revelou uma correlação direta entre o grau de degeneração tecidual e o aumento da senescência dos condrócitos. Simultaneamente desenvolveram um modelo animal em ratos, forçados a posição bípede durante 10 semanas, para simular a sobrecarga lombar, e após este

período os animais receberam a combinação por via oral, dasatinib a 5 mg/kg e quercetina a 50 mg/kg. O tratamento reduziu significativamente os marcadores de senescência celular, com a diminuição dos marcadores de senescência como a β -galactosidase associada à senescência, e dos níveis de mRNA e proteínas dos principais marcadores de senescência celular p16, p21 e p53. O uso da técnica de PCR demonstrou também a diminuição de fatores do SASP como IL-1 β , IL-6, entre outros, mas também o aumento da expressão de alguns outros fatores do SASP. O já referido estudo, demonstrou que a combinação foi capaz de preservar a cartilagem e a espessura do osso, sem efeitos adversos relevantes. O conjunto dos resultados obtidos demonstram que a combinação tem potencial terapêutico para retardar a progressão da osteoartrose facetária lombar, sendo uma abordagem promissora para o tratamento de doenças articulares degenerativas relacionadas com o envelhecimento.¹⁰⁵

4.2.1 b) Estudos clínicos

Os estudos clínicos realizados até ao momento permanecem limitados, sendo na sua maioria ensaios de fase I, destinados sobretudo à avaliação da segurança dos tratamentos e avaliação da sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, contando por isso com número limitado de participantes.

O artigo de Gonzales M. *et al* de 2023¹⁰⁶ descreve um exemplo deste tipo de ensaio, um ensaio clínico de fase I, que avaliou a segurança e a penetração no sistema nervoso central, da terapêutica senolítica com dasatinib e quercetina em 5 participantes com doença de Alzheimer ligeira, baseado em dados pré-clínicos sugestivos do efeito positivo na redução da acumulação da proteína tau e neurodegeneração. Este estudo avaliou então os níveis de dasatinib e quercetina no líquido cefalorraquidiano, biomarcadores inflamatórios e neurodegenerativos e testes cognitivos e neuroimagem antes e depois de 12 semanas de tratamento intermitente. Foram avaliados eventos adversos, sinais vitais e exames laboratoriais, sendo que foi considerado que o tratamento foi bem tolerado com apenas três eventos adversos após o início, um deles sendo possivelmente relacionado com hipoglicemia, não havendo alterações significativas na cognição, imagem cerebral ou parâmetros clínicos. A nível da penetração no sistema nervoso central, o estudo de de Gonzales M. *et al* de 2023 demonstrou penetração limitada, mas mensurável do dasatinib e ausência de quercetina detetável. Não houve benefícios cognitivos detetáveis, o que era espectável dado o reduzido número de participantes, mas os dados sugerem segurança e viabilidade para estudos maiores controlados por placebo.¹⁰⁶

Complementar a este artigo, o artigo de Hickson L. *et al* de 2019, descreve um estudo em nove doentes com doença renal diabética que receberam, durante três dias, tratamento da combinação de senolíticos dasatinib (100mg/dia) com quercetina (500mg 2x/dia). A avaliação foi realizada

através de biópsias de tecido adiposo, pele e sangue, antes e após, onze dias da última administração do fármaco. Os resultados revelaram uma diminuição significativa da carga de células senescentes no tecido adiposo e na epiderme, acompanhada pela redução de macrófagos, de estruturas inflamatórias associadas à doença renal e de vários fatores SASP circulantes, havendo também a redução dos biomarcadores de senescência como células positivas para p21^{CIP1}, p16^{INK4A} e da atividade da β -galactosidase associada à senescência. Em conjunto, estes resultados sugerem que um regime senolítico de curta duração pode eliminar células senescentes em humanos, reforçando o potencial terapêutico desta classe.¹⁰⁷

A segurança destes fármacos é também avaliada no artigo Nambiar A, *et al* de 2023¹⁰⁸, um estudo que avaliou a segurança da combinação num grupo de 12 doentes com fibrose pulmonar idiopática. Os participantes foram randomizados para receber o tratamento ou o placebo em regime intermitente durante três semanas, todos os pacientes completaram o protocolo com adesão de 100%, sendo que não foram verificados efeitos adversos graves atribuíveis ao tratamento, verificou-se apenas a existência de efeitos ligeiros a moderados, como fadiga, náuseas, cefaleias, distúrbios do sono e ansiedade, nos pacientes a receber o tratamento. Não foram observadas diferenças em parâmetros relativos à eficácia, o que era expectável dada a pequena amostra e curta duração do ensaio. Os investigadores concluíram que a administração intermitente em doentes com a patologia indicada é viável e geralmente bem tolerada, apoiando a realização de ensaios de maior escala para avaliação da eficácia clínica.¹⁰⁸

5. Conclusão

Em síntese, os senoterapêuticos surgem como uma das estratégias mais promissoras no combate ao envelhecimento, ao atuarem diretamente sobre a senescência celular, um dos mecanismos centrais associados à perda funcional e ao desenvolvimento de múltiplas patologias relacionadas com a idade. A combinação dasatinib com quercetina destaca-se como um dos regimes senolíticos mais estudados, reunindo evidências pré-clínicas robustas em múltiplos modelos animais, nos quais demonstrou capacidade para reduzir biomarcadores de senescência, modular a inflamação, melhorar parâmetros metabólicos e preservar a integridade tecidual. Estes resultados reforçam o racional terapêutico de direcionar diferentes vias antiapoptóticas e atingir populações celulares senescentes distintas por meio de uma combinação farmacológica sinérgica. No entanto, a eficácia clínica ainda carece de validação em estudos de maior escala e duração.

Para além da dimensão científica, importa considerar as implicações éticas associadas ao desenvolvimento e utilização destes fármacos. Questões como a equidade no acesso e o impacto social e económico de um eventual prolongamento significativo do *healthspan* e *lifespan* das populações devem ser avaliadas antes da sua eventual introdução no mercado.

Estes aspetos sublinham a necessidade de investigação clínica robusta, acompanhada de regulamentação e debate ético para implementação responsável destas terapias.

Conclusão global

O estágio curricular é a etapa final do nosso curso, onde tomamos consciência das nossas falhas de conhecimento e somos colocados à prova, mas também onde reconhecemos ter as competências para ultrapassar essas falhas e evoluir continuamente.

No estágio em farmácia hospitalar, no Hospital Privado da Trofa, tive a oportunidade de acompanhar de forma muito próxima todas as atividades inerentes ao exercício do farmacêutico, dada a equipa ser constituída apenas por uma pessoa. Pude por isso participar em processos como a validação das prescrições médicas, a preparação da dose unitária, o aconselhamento farmacológico junto dos restantes profissionais de saúde, ganhando ao longo dos dias maior autonomia e confiança ao fazê-lo. O contacto com restantes profissionais de saúde foi muito importante, pois permitiu-me reconhecer o elevado respeito e valorização atribuídos ao farmacêutico nesta unidade, e a responsabilidade que este fator lhe acresce.

Na farmácia comunitária, contrariamente à farmácia hospitalar, a equipa de farmacêuticos e técnicos era muito grande e diversa, o que foi essencial para o meu desenvolvimento, já que me permitiu aprender com as competências de cada elemento, e por diversas vezes, aprender a fazer a mesma coisa de formas distintas. Para além da aprendizagem com os colegas de equipa, mais focada no funcionamento do sistema, no aconselhamento ao balcão, na medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos e também das tarefas de backoffice, sinto que durante este período aprendi muito com os utentes que diariamente passavam pela farmácia, com o esclarecimento das dúvidas dos mesmos, pude por a prova os conhecimentos adquiridos durante o curso, e com as histórias de vida de muitos consegui evoluir muito pessoalmente, com maior empatia e respeito por aquilo que muitas vezes não conseguimos ver.

O estágio curricular permitiu desta forma consolidar e ampliar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, ao mesmo tempo desenvolvi competências práticas essenciais ao exercício profissional. A experiência nos diferentes contextos reforçou a importância do papel do farmacêutico e contribuiu para a minha preparação para os desafios futuros da profissão.

Bibliografia

1. Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, et al. Long-term efficacy and reduced side-effects of buprenorphine in patients with moderate and severe chronic pain. *Front Pharmacol.* 2024;15:1454601. doi: 10.3389/fphar.2024.1454601
2. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018;11:2587-2601. doi: 10.2147/jpr.S170269
3. Aurilio C, Pace MC, Pota V, et al. Opioids Switching with Transdermal Systems in Chronic Cancer Pain. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2009;28(1):61. doi: 10.1186/1756-9966-28-61
4. White LD, Hodge A, Vlok R, et al. Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):668-678. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.086
5. Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, et al. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer.* 2009;17(6):715-718. doi: 10.1007/s00520-008-0546-6
6. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *Jama.* 2016;315(15):1624-1645. doi: 10.1001/jama.2016.1464
7. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res.* 2017;10:1963-1972. doi: 10.2147/jpr.S140320
8. Schuster M, Bayer O, Heid F, et al. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-142. doi: 10.3238/arztebl.2018.0135
9. RCM Buprenorfina Aurovitas 35 microgramas/h, sistema transdérmico. 2021. doi: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. De Iaco F, Mannaioni G, Serra S, et al. Equianalgesia, opioid switch and opioid association in different clinical settings: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(6):2000-2017. doi: 10.26355/eurrev_202203_28349
11. Krzyżak D, Basiak M, Dec A, et al. The Crucial Question About Contrast-Induced Nephropathy (CIN): Should It Affect Clinical Practice? *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(4). doi: 10.3390/ph18040485
12. Chaudhari H, Mahendrakar S, Baskin SE, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Evidence in Support of Its Existence and a Review of Its Pathogenesis and Management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2022;15:253-266. doi: 10.2147/ijnrd.S371700
13. Wang Z, Wang Q, Gong X. Unveiling the Mysteries of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: New Horizons in Pathogenesis and Prevention. *Toxics.* 2024;12(8). doi: 10.3390/toxics12080620
14. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci.* 2020;259:118379. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379

15. Li Y, Wang J. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):140. doi: 10.1186/s12882-024-03570-6
16. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):284-294. doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00007
17. Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(8):1202-1224. doi: 10.2174/1570159x19666201230144109
18. Cepaityte D, Leivaditis K, Varouktsi G, et al. N-Acetylcysteine: more than preventing contrast-induced nephropathy in uremic patients-focus on the antioxidant and anti-inflammatory properties. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(6):1481-1492. doi: 10.1007/s11255-022-03455-3
19. Samadian F, Dalili N, Mahmoudieh L, et al. Contrast-induced Nephropathy: Essentials and Concerns. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(3):135-141. doi:
20. Sharma K, Akre S, Chakole S, et al. Hepatic Encephalopathy and Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus.* 2022;14(8):e28016. doi: 10.7759/cureus.28016
21. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
22. Bajaj JS, Pompili E, Caraceni P. The burden of hepatic encephalopathy and the use of albumin as a potential treatment. *Ann Hepatol.* 2025;30(1):101751. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101751
23. Tiglaio SM, Meisenheimer ES, Oh RC. Alcohol Withdrawal Syndrome: Outpatient Management. *Am Fam Physician.* 2021;104(3):253-262. doi:
24. Airagnes G, Ducoutumany G, Laffy-Beaufils B, et al. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? *Rev Med Interne.* 2019;40(6):373-379. doi: 10.1016/j.revmed.2019.02.001
25. Xiong Z, Liu Y, Chang T, et al. Effect of vitamin K1 on survival of patients with chronic liver failure: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(13):e19619. doi: 10.1097/md.00000000000019619
26. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *Bmj.* 2020;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687
27. Nadim MK, Kellum JA, Forni L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024;81(1):163-183. doi: 10.1016/j.jhep.2024.03.031
28. Mattos Â Z, Schacher FC, Mattos AA. Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome - A critical review. *Ann Hepatol.* 2019;18(2):287-290. doi: 10.1016/j.aohep.2018.12.002
29. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Telipressina – Procedimento do Artigo 31.º: Anexos I a IV . 2023. doi:
30. Estatuto do Medicamento, (2006).
31. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, (2001).

32. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021;89:23-34. doi: 10.1016/j.nutres.2021.02.003
33. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients.* 2018;10(12). doi: 10.3390/nu10121994
34. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080-2091. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404
35. Baraskewich J, von Ranson KM, McCrimmon A, et al. Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: A scoping review. *Autism.* 2021;25(6):1505-1519. doi: 10.1177/1362361321995631
36. Esposito M, Mirizzi P, Fadda R, et al. Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(6). doi: 10.3390/ijerph20065092
37. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1473s-1476s. doi: 10.1093/jn/133.5.1473S
38. Maggini S, Wenzlaff S, Hornig D. Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health. *J Int Med Res.* 2010;38(2):386-414. doi: 10.1177/147323001003800203
39. Wondie WT, Zemariam AB, Gedefaw GD, et al. Vitamin A supplementation coverage and its associated factors among children 6-59 months of age in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2025;13:1496931. doi: 10.3389/fpubh.2025.1496931
40. Barretto JR, Gouveia M, Alves C. Use of dietary supplements by children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2024;100 Suppl 1(Suppl 1):S31-s39. doi: 10.1016/j.jped.2023.09.008
41. Ali MA, Hafez HA, Kamel MA, et al. Dietary Vitamin B Complex: Orchestration in Human Nutrition throughout Life with Sex Differences. *Nutrients.* 2022;14(19). doi: 10.3390/nu14193940
42. Authority EFS. Available from: <https://www.efsa.europa.eu>. Accessed
43. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, et al. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules.* 2023;28(12). doi: 10.3390/molecules28124839
44. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33(3):210-221. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x
45. Kumari S, Tien Guan Thng S, Kumar Verma N, et al. Melanogenesis Inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(10):924-931. doi: 10.2340/00015555-3002
46. Boo YC. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7). doi: 10.3390/antiox10071129
47. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, et al. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7). doi: 10.3390/ijms17071144
48. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34(6):1000-1014. doi: 10.1111/pcmr.12986

49. Ali L, Al Niaimi F. Pathogenesis of Melasma Explained. *Int J Dermatol.* 2025;64(7):1201-1212. doi: 10.1111/ijd.17718
50. Yoon JE, Kim Y, Kwon S, et al. Senescent fibroblasts drive ageing pigmentation: A potential therapeutic target for senile lentigo. *Theranostics.* 2018;8(17):4620-4632. doi: 10.7150/thno.26975
51. Wang RF, Ko D, Friedman BJ, et al. Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):271-288. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.051
52. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(5):19-28. doi:
53. Moolla S, Miller-Monthrope Y. Dermatology: how to manage facial hyperpigmentation in skin of colour. *Drugs Context.* 2022;11. doi: 10.7573/dic.2021-11-2
54. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61(6):675-684. doi: 10.1111/ijd.15878
55. Narsa AC, Suhandi C, Afidika J, et al. A Comprehensive Review of the Strategies to Reduce Retinoid-Induced Skin Irritation in Topical Formulation. *Dermatol Res Pract.* 2024;2024:5551774. doi: 10.1155/2024/5551774
56. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, et al. Medical therapies for melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):3707-3728. doi: 10.1111/jocd.15242
57. Karwal K, & Mukovozov, . Topical AHA in Dermatology: Formulations, Mechanisms of Action, Efficacy, and Future Perspectives. *Cosmetics*, 10(5), 131. 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics10050131>
58. Khanna D, Bardhan A. *Epidermolysis Bullosa*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
59. Hu S, Laughter MR, Anderson JB, et al. Emerging topical therapies to treat pigmentary disorders: an evidence-based approach. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1931-1937. doi: 10.1080/09546634.2021.1940811
60. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:582-593. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.006
61. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol.* 2015;56(3):151-163. doi: 10.1111/ajd.12290
62. Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, et al. Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today.* 2013;18(15-16):785-792. doi: 10.1016/j.drudis.2013.02.003
63. Singh IK, Espinosa ML, Lim HW, et al. A review of therapies for hyperpigmentation modulating the synthesis of eumelanin to pheomelanin. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(9):668. doi: 10.1007/s00403-024-03411-4
64. Wu BQ, Wang YJ, Chang CC, et al. Clinical Efficacy of Cysteamine Application for Melasma: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024;13(23). doi: 10.3390/jcm13237483
65. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(2):182-189. doi: 10.1080/09546634.2017.1351608

66. Ahramiyanpour N, Saki N, Akbari Z, et al. Efficacy of topical cysteamine hydrochloride in treating melasma: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(11):3593-3602. doi: 10.1111/jocd.14494
67. Atallah C, Viennet C, Robin S, et al. Effect of cysteamine hydrochloride-loaded liposomes on skin depigmenting and penetration. *Eur J Pharm Sci.* 2022;168:106082. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106082
68. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):209-217. doi: 10.1111/bjd.13424
69. Nguyen J, Remyn L, Chung IY, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):e41-e46. doi: 10.1111/ajd.13432
70. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Res Technol.* 2021;27(1):24-31. doi: 10.1111/srt.12901
71. Mardani G, Nasiri MJ, Namazi N, et al. Treatment of Solar Lentigines: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(4):e70133. doi: 10.1111/jocd.70133
72. Saki N, Modabber V, Kasraei H, et al. Successful treatment of solar lentigines by topical application of stabilized cysteamine: A vehicle-controlled, double-blind randomized study. *Health Sci Rep.* 2024;7(2):e1930. doi: 10.1002/hsr2.1930
73. Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(1):293-295. doi: 10.1111/jocd.12837
74. Mathe N, Balogun M, Yoo J. A case report on the use of topical cysteamine 5% cream in the management of refractory postinflammatory hyperpigmentation (PIH) resistant to triple combination cream (hydroquinone, topical corticosteroids, and retinoids). *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(1):204-206. doi: 10.1111/jocd.13755
75. Organization WH. World Health Statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva, Switzerland; 2021.
76. Bank W. Life expectancy at birth, total (years)2024. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>.
77. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature.* 2019;571(7764):183-192. doi: 10.1038/s41586-019-1365-2
78. Gianfredi V, Nucci D, Pennisi F, et al. Aging, longevity, and healthy aging: the public health approach. *Aging Clin Exp Res.* 2025;37(1):125. doi: 10.1007/s40520-025-03021-8
79. Vijg J. From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Res Rev.* 2021;68:101316. doi: 10.1016/j.arr.2021.101316
80. Pereira B, Correia FP, Alves IA, et al. Epigenetic reprogramming as a key to reverse ageing and increase longevity. *Ageing Res Rev.* 2024;95:102204. doi: 10.1016/j.arr.2024.102204
81. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001

82. Chaib S, Tchkonina T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2022;28(8):1556-1568. doi: 10.1038/s41591-022-01923-y
83. Li Y, Tian X, Luo J, et al. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):285. doi: 10.1186/s12964-024-01663-1
84. Kudlova N, De Sanctis JB, Hajduch M. Cellular Senescence: Molecular Targets, Biomarkers, and Senolytic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8). doi: 10.3390/ijms23084168
85. Marcozzi S, Beltrami AP, Malavolta M. Molecular Mechanisms to Target Cellular Senescence in Aging and Disease. *Cells.* 2022;11(23). doi: 10.3390/cells11233732
86. Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, et al. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest.* 2022;132(15). doi: 10.1172/jci158450
87. St Sauver JL, Weston SA, Atkinson EJ, et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell.* 2023;22(12):e14006. doi: 10.1111/accel.14006
88. Huang W, Hickson LJ, Eirin A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(10):611-627. doi: 10.1038/s41581-022-00601-z
89. Saliev T, Singh PB. Targeting Senescence: A Review of Senolytics and Senomorphics in Anti-Aging Interventions. *Biomolecules.* 2025;15(6). doi: 10.3390/biom15060860
90. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):75-95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w
91. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *Febs j.* 2023;290(5):1362-1383. doi: 10.1111/febs.16350
92. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, et al. Recent advances in the discovery of senolytics. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111587. doi: 10.1016/j.mad.2021.111587
93. Power H, Valtchev P, Dehghani F, et al. Strategies for senolytic drug discovery. *Aging Cell.* 2023;22(10):e13948. doi: 10.1111/accel.13948
94. Hoter A, El-Sabban ME, Naim HY. The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9). doi: 10.3390/ijms19092560
95. Bourgeois B, Spreitzer E, Platero-Rochart D, et al. The disordered p53 transactivation domain is the target of FOXO4 and the senolytic compound FOXO4-DRI. *Nat Commun.* 2025;16(1):5672. doi: 10.1038/s41467-025-60844-9
96. Riessland M, Ximerakis M, Jarjour AA, et al. Therapeutic targeting of senescent cells in the CNS. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(11):817-837. doi: 10.1038/s41573-024-01033-z
97. Bhatt J, Ghigo A, Hirsch E. PI3K/Akt in IPF: untangling fibrosis and charting therapies. *Front Immunol.* 2025;16:1549277. doi: 10.3389/fimmu.2025.1549277
98. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell.* 2015;14(4):644-658. doi: 10.1111/accel.12344

99. Kirkland JL, Tchkonian T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141
100. Nüsse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell.* 2017;169(6):985-999. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.016
101. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules.* 2022;27(8). doi: 10.3390/molecules27082498
102. Islam MT, Tuday E, Allen S, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell.* 2023;22(2):e13767. doi: 10.1111/ace1.13767
103. Sul OJ, Ra SW. Quercetin Prevents LPS-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating NOX2/ROS/NF- κ B in Lung Epithelial Cells. *Molecules.* 2021;26(22). doi: 10.3390/molecules26226949
104. Chiang MC, Tsai TY, Wang CJ. The Potential Benefits of Quercetin for Brain Health: A Review of Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7). doi: 10.3390/ijms24076328
105. Zhao J, Zheng L, Dai G, et al. Senolytics cocktail dasatinib and quercetin alleviate chondrocyte senescence and facet joint osteoarthritis in mice. *Spine J.* 2025;25(1):184-198. doi: 10.1016/j.spinee.2024.09.017
106. Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, et al. Senolytic therapy in mild Alzheimer's disease: a phase 1 feasibility trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2481-2488. doi: 10.1038/s41591-023-02543-w
107. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine.* 2019;47:446-456. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.069
108. Nambiar A, Kellogg D, 3rd, Justice J, et al. Senolytics dasatinib and quercetin in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a phase I, single-blind, single-center, randomized, placebo-controlled pilot trial on feasibility and tolerability. *EBioMedicine.* 2023;90:104481. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104481

Anexos

Anexo 1: Protocolo para o cálculo de doses equianalgésicas a aplicar na rotação de opioides nos serviços farmacêuticos do Hospital Privado da Trofa.^{2, 8, 9}

O cálculo final da dose a administrar deve seguir os passos estabelecidos, com base na utilização de relações equianalgésicas validadas e de acordo com as recomendações do presente protocolo.

1. Cálculo da dose total de fármaco administrada por dia, considerando também para o cálculo a dose de resgate, isto é, a dose que se encontra prescrita caso haja necessidade de analgesia SOS.
2. Converter o valor obtido em 1) com base nas relações equianalgésicas acima descritas para a dose equivalente de morfina oral
3. Utilizar o valor de equivalentes de morfina oral para calcular o valor necessário do opióide para o qual pretendemos realizar a rotação.
4. A dose equianalgésica calculada é reduzida em 50% como medida de segurança para minimizar o risco de toxicidade, dada a variabilidade interindividual e a possibilidade de tolerância cruzada. Embora esta redução seja, em parte, arbitrária, é recomendada em protocolos clínicos durante a conversão entre opioides.
5. Avaliar o sucesso do controlo da dor em cada indivíduo, prever a exigência de dose de resgate e realizar os ajustes necessários caso se verifiquem efeitos adversos ou tolerância analgésica

Rastreio de Intolerância à Lactose



Já experienciou inchaço abdominal, gases, diarreia, dores de barriga ou náuseas após consumir alimentos lácteos? Marque já o seu rastreio gratuito!



Dia 14 de julho das 8 às 13h



Necessidade de jejum de 2 h



Duração aproximada: 25 min



Avaliação Prévia para Rastreio de Intolerância à Lactose



1. Dados Gerais

1.1. Género:

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino
- ☐ Prefiro não responder

1.2. Faixa etária:

- ☐ Menos de 18 anos
- ☐ 18–30 anos
- ☐ 31–45 anos
- ☐ 46–60 anos
- ☐ Mais de 60 anos

1.3. Já foi submetido(a) a alguma cirurgia relacionada com o estômago, intestinos ou outro órgão do sistema digestivo?

- ☐ Sim — Qual? _____
 - ☐ Não
-

2. Historial Clínico

2.1. Já foi diagnosticado(a) com intolerância à lactose anteriormente?

- ☐ Sim
- ☐ Não

2.2. Já foi diagnosticado(a) com doença celíaca (intolerância ao glúten)?

- ☐ Sim
- ☐ Não

2.3. Já foi diagnosticado(a) com síndrome do intestino irritável (SII)?

- ☐ Sim
- ☐ Não

2.4. Tem familiares próximos com intolerância à lactose?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não sei

2.5. Tem ou já teve outro problema digestivo diagnosticado (ex: gastrite, refluxo, colite)?

- ☐ Sim — Qual? _____
- ☐ Não

3. Sintomas e Queixas

3.1. Costuma apresentar sintomas após consumir leite ou derivados (ex: queijo, iogurte, natas)?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não tenho a certeza

3.2. Se respondeu “Sim”, quais dos seguintes sintomas costuma ter?

- ☐ Inchaço abdominal
- ☐ Gases
- ☐ Diarreia
- ☐ Dores ou cólicas abdominais
- ☐ Náuseas
- ☐ Desconforto geral
- ☐ Outros: _____

3.3. Com que frequência sente esses sintomas após consumir produtos lácteos?

- ☐ Sempre
- ☐ Frequentemente
- ☐ Ocasionalmente
- ☐ Raramente

4. Consumo e Hábitos Alimentares

4.1. Costuma consumir produtos com lactose (ex: leite, iogurtes, manteiga, queijos)?

- ☐ Sim, diariamente
- ☐ Sim, com alguma frequência
- ☐ Raramente
- ☐ Evito totalmente

4.2. Já faz uso de produtos “sem lactose”?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Às vezes

4.3. Já tomou enzimas como a lactase para ajudar na digestão da lactose?

- ☐ Sim
 - ☐ Não
-

5. Expectativas e Informação

5.1. O que espera obter com este rastreio?

- ☐ Confirmar suspeita de intolerância
- ☐ Excluir a possibilidade de intolerância
- ☐ Saber mais sobre o meu corpo
- ☐ Outra razão: _____

5.2. Já recebeu explicação sobre o procedimento do rastreio?

- ☐ Sim
- ☐ Parcialmente
- ☐ Não

5.3. Tem alguma dúvida ou preocupação antes de iniciar o teste?

Termo de Consentimento para Tratamento de Dados Pessoais

Nos termos do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (Regulamento (UE) 2016/679), informo que:

- Os dados recolhidos neste questionário e durante o rastreio de intolerância à lactose são utilizados **exclusivamente para fins clínicos e de acompanhamento individual** da minha saúde digestiva.
- Os dados poderão ser tratados por profissionais de saúde envolvidos no processo diagnóstico e, se necessário, encaminhados para especialidade adequada.
- Os dados serão mantidos **pelo tempo estritamente necessário** para cumprir os fins referidos, respeitando os princípios da confidencialidade e segurança.
- Tenho o direito de aceder, retificar ou solicitar a eliminação dos meus dados pessoais, conforme previsto no RGPD.
- A minha participação neste rastreio é **voluntária** e posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem prejuízo da legalidade do tratamento realizado até essa data.

Declaro que fui informado(a) sobre o tratamento dos meus dados pessoais no âmbito deste rastreio e dou o meu consentimento livre, informado e esclarecido.

Nome completo: _____

Data: ____ / ____ / ____

Assinatura: _____

Anexo 4: Mapa nutricional adaptado ao género e idade retirado do site da EFSA



Children and adolescents - Male - 7 years

Biotin		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3580 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
---------------	--	--	--	--	--	--	--

	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	25 µg/day	NA	NA	NA	ND

Choline		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4484					
----------------	--	---	--	--	--	--	--

	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	250 mg/day	NA	NA	NA	NA

AI
Children: Values relates to choline in free or esterified forms (e.g. glycerophosphocholine, phosphocholine, phosphatidylcholine, sphingomyelin).

Cobalamin (vitamin B12)		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4150 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	2.5 µg/day	NA	NA	NA	ND

Folate		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3893 UL: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2023.8353					
---------------	--	---	--	--	--	--	--

	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	160 µg DFE/day	200 µg DFE/day	NA	400 µg/day

AR
Children: ARs relate to food folate and folic acid. DFE: dietary folate equivalents. Natural food folates have a lower bioavailability than folic acid. DFE have been introduced to account for these differences. For combined intakes of food folate and folic acid, DFEs can be computed as follows: µg DFE = µg food folate + (1.7 x µg folic acid).

PRI
Children: PRIs relate to food folate and folic acid. DFE: dietary folate equivalents. Natural food folates have a lower bioavailability than folic acid. DFE have been introduced to account for these differences. For combined intakes of food folate and folic acid, DFEs can be computed as follows: µg DFE = µg food folate + (1.7 x µg folic acid).

UL
Children: ULs apply to folic acid, 5-MTHF-glucosamine and L-5-MTHF-Ca.

Niacin		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3759 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
---------------	--	---	--	--	--	--	--

	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	1.3 mg NE/MJ	1.6 mg NE/MJ	NA	350 mg/day nicotinamide
Children	7-10 years	Male	NA	1.3 mg NE/MJ	1.6 mg NE/MJ	NA	4 mg/day nicotinic acid

AR

ARs relate to niacin in the form of nicotinamide and nicotinic acid. Niacin can be synthesised in the human body from the indispensable amino acid tryptophan. NE: niacin equivalent (1 NE = 1 mg niacin = 60 mg dietary tryptophan). Niacin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg NE/MJ. Values expressed in mg NE/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).

PRI

PRIs relate to niacin in the form of nicotinamide and nicotinic acid. Niacin can be synthesised in the human body from the indispensable amino acid tryptophan. NE: niacin equivalent (1 NE = 1 mg niacin = 60 mg dietary tryptophan). Niacin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg NE/MJ. Values expressed in mg NE/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).

Pantothenic acid		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3581 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	4-10 years	Male	4 mg/day	NA	NA	NA	ND

Riboflavin		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4919 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	0.8 mg/day	1 mg/day	NA	ND

AR

Children: ARs relate to riboflavin in the form of free riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide.

PRI

Children: PRIs relate to riboflavin in the form of free riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide.

Thiamin		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4653 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	0.072 mg/MJ	0.1 mg/MJ	NA	ND

AR

Children: Thiamin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg/MJ. Values expressed in mg/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).

PRI

Children: Thiamin requirement is related to energy requirement and therefore expressed in mg/MJ. Values expressed in mg/day can be calculated based on the energy requirement of the group considered (EFSA NDA Panel, 2013).

Vitamin A		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4028 UL: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2024.8814					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	320 µg RE/day	400 µg RE/day	NA	1500 µg RE/day

AR

Children: ARs relate to vitamin A in the form of retinol, retinyl esters and provitamin A carotenoids. RE: retinol equivalent. Provitamin A carotenoids have a lower bioavailability than retinol. In order to take into account these differences, RE have been introduced and defined as 1 µg RE = 1 µg of retinol = 6 µg of β-carotene = 12 µg of other carotenoids with provitamin A activity.

PRI

Children: PRIs relate to vitamin A in the form of retinol, retinyl esters and provitamin A carotenoids. RE: retinol equivalent. Provitamin A carotenoids have a lower bioavailability than retinol. In order to take into account these differences, RE have been introduced and defined as 1 µg RE = 1 µg of retinol = 6 µg of β-carotene = 12 µg of other carotenoids with provitamin A activity.

UL

Children: ULs apply to vitamin A as preformed vitamin A. 1 µg RE = 1 µg of retinol = 0.87 µg of retinyl acetate = 0.55 µg of retinyl palmitate. No adequate data to derive a UL for β-carotene. Smokers should avoid consuming β-carotene supplements. The use of supplemental β-carotene (i.e., in fortified foods and/or food

supplements) by the general population should be limited to the purpose of meeting vitamin A requirements.

Vitamin B6		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4485 UL: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2023.8006					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	0.9 mg/day	1 mg/day	NA	6.1 mg/day
AR Children: ARs relate to vitamin B6 in the form of pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine and their phosphorylated forms. PRI Children: PRIs relate to vitamin B6 in the form of pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine and their phosphorylated forms.							

Vitamin C		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3418 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	NA	40 mg/day	45 mg/day	NA	ND

Vitamin D		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2016.4547 UL: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2023.8145					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	15 µg/day	NA	NA	NA	50 µg VDE/day
AI Children: The AIs relate to vitamin D in the form of ergocalciferol (vitamin D2) and cholecalciferol (vitamin D3). The setting of the AI for vitamin D assumes minimal cutaneous vitamin D synthesis. In the presence of endogenous vitamin D synthesis, the requirement for dietary vitamin D is lower or may even be zero. UL Children: ULs relate to vitamin D in the form of ergocalciferol (vitamin D2) and cholecalciferol (vitamin D3) and calcidiol monohydrate (up to 5 µg/d from food supplements for which safety has been established). VDE: vitamin D equivalents. Different forms of vitamin D have different bioavailabilities. VDE have been introduced to account for these differences.							

Vitamin E		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2015.4149 UL: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2024.8953					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-9 years	Male	9 mg/day	NA	NA	NA	160 mg/day
AI Children: The AIs for vitamin E refer to α-tocopherol only, which is the physiologically active form. Other tocopherols and tocotrienols do not contribute to the vitamin E requirement. UL Children: ULs for vitamin E are expressed in mg α-tocopherol. ULs apply to all stereoisomeric forms of α-tocopherol.							

Vitamin K as phyloquinone		AI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4780 UL: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/ndatolerableuil.pdf					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Children	7-10 years	Male	30 µg/day	NA	NA	NA	ND

Anexo 5: Tabela resumo dos principais despigmentantes utilizados para consulta rápida

Ingrediente	Mecanismo de ação	Limitações / Efeitos adversos
Hidroquinona	Inibe a tirosinase (liga-se ao cobre), degrada melanossomas e altera membranas dos melanócitos.	Dermatite de contacto, ardor, prurido, descamação; risco de ocronose exógena; proibida em cosméticos na UE.
Arbutina	Derivado da HQ; inibe a tirosinase de forma dose-dependente, reduz síntese de melanina.	Potência inferior; possíveis irritações leves.
Retinoides (ex. tretinoína)	Inibem a transcrição da tirosinase, reduzem a transferência de melanossomas e aceleram a renovação epidérmica.	Irritação frequente, eritema, descamação; necessidade de uso prolongado.
Ácido Ascórbico	Antioxidante; inibe a tirosinase ligando-se ao cobre; bloqueia polimerização da melanina.	Instabilidade química; baixa penetração; eficácia variável; pode causar irritação leve.
Ácido Azelaico	Inibe a tirosinase e enzimas mitocondriais; ação seletiva em melanócitos hiperativos.	Pode causar prurido, ardor e eritema transitórios.
Ácido Glicólico	Promove descamação epidérmica (quebra adesão dos queratinócitos) e inibe a tirosinase.	Irritação, eritema; em concentrações altas pode causar epidermólise e cicatrizes.
Niacinamida	Inibe a transferência de melanossomas; ação anti-inflamatória.	Bem tolerada; possíveis efeitos leves como ardor, eritema e prurido.
Ácido Tranexâmico	Inibe o ativador do plasminogénio, reduzindo fatores melanogénicos (PGs, leucotrienos, ET-1).	Eficácia moderada; possíveis irritações leves; experiência clínica ainda limitada.
Ácido Kójico	Quelante de metais (Fe, Cu); antioxidante; inibe a tirosinase; reduz síntese de melanina.	Pode causar dermatite de contacto, irritação local, prurido ou edema.
Cisteamina	Inibe a tirosinase; aumenta glutatona intracelular desviando síntese para feomelanina; neutraliza dopaquinona e quelata metais (Fe, Cu).	Instabilidade química e odor intenso (mitigados por estabilização/encapsulação); possíveis efeitos transitórios como eritema, prurido e ardor.

Anexo 6: Powerpoint utilizado para a realização da formação cisteamina como agente despigmentante

Farmácia

Monica Barros

UNIPORTO

INSTITUTO DE FARMÁCIA

UNIVERSIDADE DO PORTO

Formação Interna no âmbito do Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Cisteamina como Agente Despigmentante

Beatriz Fonseca Junho de 2025

1

Novas referências na FMB com cisteamina

Clarité Cysteamin
Gel-creme para o tratamento intensivo do melasma resistente

- Aplicado de manhã ou à noite
- Uso complementar de protetor solar
- Fina camada nas zonas afetadas, deixar 15 minutos e lavar com sabonete neutro

DSP-Intense Booster
Máscara despigmentante intensiva que reduz as manchas escuras e ajuda a prevenir o seu reaparecimento

- Mistura das duas fases do produto
- Aplicar na zona afetada durante 30 minutos, retirar com sabão neutro
- Uso complementar de protetor solar
- Necessário evitar exposição solar durante o tratamento

2

Melanogénese: vias, enzimas-chave e alvos despigmentantes

A síntese de melanina é feita nos melanossomas, existentes nos melanócitos, a partir da hidroxilação da L-tirosina em L-DOPA por ação da enzima chave da melanogénese a Tirosinase, a L-DOPA é oxidada a L-Dopaquinona, composto central a partir do qual a biossíntese se bifurca em duas vias: a da eumelanina e da feomelanina

Eumelanina : Pigmento de tonalidade mais castanha escura
Feomelanina: Pigmento de tonalidade amarelo-avermelhada

Figura adaptada de D'Mello et al., 2016 (Int J Mol Sci. 17(7):1144)

3

Melanogénese: vias, enzimas-chave e alvos despigmentantes

- A melanogénese é regulada por diferentes vias de sinalização que convergem no fator de transcrição associado à microftalmia, considerado o principal regulador deste processo.
- A radiação UV estimula a produção de Proopiomelanocortina, que origina mediadores capazes de ativar o receptor de melanocortina 1 (MC1R), conduzindo ao aumento de cAMP, o que leva à ativação de vias de sinalização que induzem o MITF, resultando na transcrição do gene-alvo.
- A proteína ASP (proteína agonista estimulante) atua como antagonista do receptor MC1R, desviando a síntese para a produção de feomelanina.
- Vias como a SCF-KIT, através da ativação de cascatas de sinalização estimulam o MITF reforçando a expressão dos genes TYR, TYRP1 e TYRP2, favorecendo a eumelanogénese

Figura adaptada de D'Mello et al., 2016 (Int J Mol Sci. 17(7):1144)

4

Mecanismos que sustentam as patologias hiperpigmentares

01

Melasma

O melasma resulta da ativação persistente dos melanócitos por radiação UV/visível, stress oxidativo e mediadores dérmicos, levando a hiperpigmentação crónica e difícil de tratar.

02

Lentigos solares

Nos lentigos solares a pigmentação resulta também da ativação persistente dos melanócitos, e nestes os fibroblastos também parecem ter um papel fundamental ao secretar fatores pró-pigmentantes

03

Hiperpigmentação pós-inflamatória

A hiperpigmentação pós-inflamatória resulta da ação de mediadores inflamatórios que intensificam a atividade da tirosinase e a transferência de melanossomas, conduzindo ao surgimento de manchas cutâneas escuras.

5

Ativos despigmentantes mais presentes na cosmética atual

Ingrediente	Mecanismo de ação	Limitações / Efeitos adversos
Hidroquinona	Inibe a tirosinase (liga-se ao cobre), degrada melanossomas e altera membranas dos melanócitos.	Dermatite de contacto, ardor, prurido, descamação; risco de ocroneose exógena; proibida em cosméticos na UE.
Arbutina	Derivado da HQ, inibe a tirosinase de forma dose-dependente, reduz síntese de melanina.	Potência inferior; possíveis irritações leves.
Retinóides (ex. tretinoína)	Inibem a transcrição da tirosinase, reduzem a transferência de melanossomas e aceleram a renovação epidérmica.	Irritação frequente, eritema, descamação; necessidade de uso prolongado.
Ácido Ascórbico	Antioxidante; inibe a tirosinase ligando-se ao cobre; bloqueia polimerização da melanina.	Instabilidade química; baixa penetração; eficácia variável; pode causar irritação leve.
Ácido Azelaico	Inibe a tirosinase e enzimas mitocondriais; ação seletiva em melanócitos hiperativos.	Pode causar prurido, ardor e eritema transitórios.
Ácido Glicólico	Promove descamação epidérmica (quebra adesão dos queratinócitos) e inibe a tirosinase.	Irritação, eritema; em concentrações altas pode causar epidermólise e cicatrizes.

6

Ativos despigmentantes mais presentes na cosmética atual

Ingrediente	Mecanismo de ação	Limitações / Efeitos adversos
Niacinamida	Inibe a transferência de melanossomas; ação anti-inflamatória.	Bem tolerada; possíveis efeitos leves como ardor, eritema e prurido.
Ácido Tranexâmico	Inibe o ativador do plasminogênio, reduzindo fatores melanogênicos (PGs, leucotrienos, ET-1).	Eficácia moderada; possíveis irritações leves; experiência clínica ainda limitada.
Ácido Kójico	Quelante de metais (Fe, Cu); antioxidante; inibe a tirosinase; reduz síntese de melanina.	Pode causar dermatite de contato, irritação local, prurido ou edema.
Osteamina	Inibe a tirosinase; aumenta glutatona intracelular desviando síntese para feomelanina; neutraliza dopaquinona e quelata metais (Fe, Cu).	Instabilidade química e odor intenso (mitigado por estabilização/encapsulação); possíveis efeitos transitórios como eritema, prurido e ardor.

7

Origem e características da cisteamina

- Aminiotol de fórmula química $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$
- Formado endogenamente através da degradação da coenzima A
- Depois de metabolizada e de sofrer uma série de reações forma a taurina que é eliminada nas fezes ou urina sobre a forma de sais biliares
- Primeiro uso terapêutico foi para o tratamento da ribose

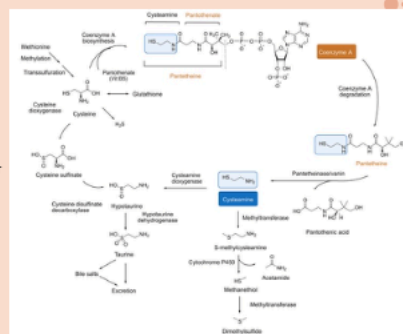
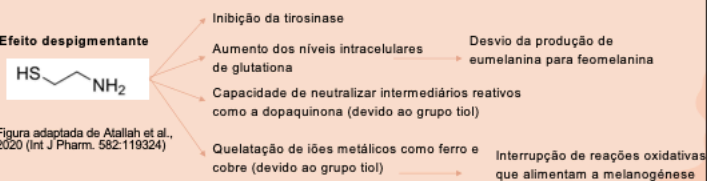


Figura adaptada de Atallah et al., 2020 (Int J Pharm. 582:119324)

8

Mecanismo de ação despigmentante da cisteamina

O mecanismo molecular da cisteamina permanece incompletamente definido, no entanto, sabe-se que o seu efeito despigmentante resulta da supressão da melanogênese, **não estando associados mecanismos de citotoxicidade celular**



9

Estratégias de estabilização e otimização organoléptica

Apesar do potencial da cisteamina, o seu desenvolvimento foi durante muito tempo limitado pela instabilidade química, odor intenso e problemas organoléticos. O grupo tiol oxida facilmente em meio aquoso, sobretudo em pH alcalino ou na presença de íons metálicos, originando cistamina e radicais livres.



Uso da formul
tópica estabili
Cyspera® 5%

Encapsulação da cisteamina e utilização do sistema *Dual-Chamber* que mantém os ativos separados até ao momento de aplicação

10

Eficácia e resultados clínicos como despigmentante

Ensaio clínico randomizado

Cisteamina a 5% vs Placebo	Cisteamina a 5% vs HDQ	Cisteamina a 5% vs Fórmula de Kligman Modificada	Cisteamina uso nos lentigos solares
• Redução média de 62–65% (MASI) vs. 11–22% placebo, 16 semanas • Bem tolerada (eritema, secura, prurido ligeiros e transitórios)	• Redução 32% HQ vs. 21–39% Cisteamina (mMASI) • Resultados dependem da consistência da aplicação	• 51,3% Cisteamina vs. 42,3% Kligman (mMASI) • Melhor perfil de segurança, menos irritações	• Redução de cerca 40% após 12 semanas vs. 2% controlo • Boa tolerabilidade, sem efeitos adversos relevantes
Mansouri P. <i>et al</i> , em 2015	Nguyen J. <i>et al</i> , em 2021	Karrabi M. <i>et al</i> , em 2021	Sakí N. <i>et al</i> , em 2024

11

Eficácia e resultados clínicos como despigmentante

Case reports

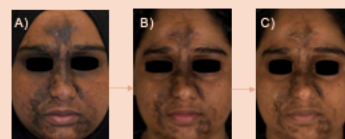
Melasma resistente (mulher, 44 anos, fototipo V):

- Falha com fórmula de Kligman ,atrofia cutânea induzida por corticóides
- Cisteamina 5% diária → melhoria em 2-4 meses
- Manutenção 2x/semana → controle por 3 anos, s recidivas



Hiperpigmentação pós-inflamatória (mulher, 20 anos, fototipo V):

- Resistente a adapaleno e à fórmula de Kligman modificada
- Cisteamina 5% diária e fotoproteção → melhoria clínica significativa
- Redução índice de melanina (904 → 818), sem efeitos adversos



12

Conclusão

A cisteamina tem vindo a afirmar-se como uma alternativa válida aos despigmentantes clássicos, demonstrando eficácia significativa não apenas no melasma, mas também noutras formas de hiperpigmentação de difícil tratamento, como os lentigos solares e a hiperpigmentação pós-inflamatória.



13

Biografia

1. Gillbro JM, Olsson MI. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents—existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(3):210-221. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x
2. Kumari S, Tien Guan Thing S, Kumar Verma N, et al. Melanogenesis Inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(10):924-931. doi: 10.2340/00015555-3002
3. Boo YC. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7). doi: 10.3390/antiox10071129
4. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, et al. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7). doi: 10.3390/ijms17071144
5. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(6):1000-1014. doi: 10.1111/pcmr.12986
6. Ali L, Al Nisami F. Pathogenesis of Melasma Explained. *Int J Dermatol*. 2025;64(7):1201-1212. doi: 10.1111/ijd.17718
7. Yoon JE, Kim Y, Kwon S, et al. Senescent fibroblasts drive ageing pigmentation: A potential therapeutic target for senile lentigo. *Theranostics*. 2018;8(17):4620-4632. doi: 10.7150/thno.26975
8. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28. doi: 10.5573/jcic.2021-11-2
9. Moolia S, Miller-Monthrope Y. Dermatology: how to manage facial hyperpigmentation in skin of colour. *Drugs Context*. 2022;11. doi: 10.7573/dic.2021-11-2
10. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):675-684. doi: 10.1111/ijd.15284

14

Biografia

11. Narsa AC, Suhandi C, Afidika J, et al. A Comprehensive Review of the Strategies to Reduce Retinoid-Induced Skin Irritation in Topical Formulation. *Dermatol Res Pract*. 2024;2024:5551774. doi: 10.1155/2024/5551774
12. Mahajan VK, Patil A, Blicharz L, et al. Medical therapies for melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3707-3728. doi: 10.1111/jocd.15242
13. Karwal K, & Mukovozov, . Topical AHA in Dermatology: Formulations, Mechanisms of Action, Efficacy, and Future Perspectives. *Cosmetics*, 10(5), 131. 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics10050131>
14. Khanna D, Bardhan A. *Epidermolysis Bullosa*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
15. Hu S, Laughter MR, Anderson JB, et al. Emerging topical therapies to treat pigmentary disorders: an evidence-based approach. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):1931-1937. doi: 10.1080/09546634.2021.1940811
16. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:582-593. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.006
17. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):151-163. doi: 10.1111/ajd.12290
18. Besouw M, Massereeuw R, van den Heuvel L, et al. Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today*. 2013;18(15-16):785-792. doi: 10.1016/j.drudis.2013.02.003
19. Singh IK, Espinosa ML, Lim HW, et al. A review of therapies for hyperpigmentation modulating the synthesis of eumelanin to pheomelanin. *Arch Dermatol Res*. 2024;316(9):668. doi: 10.1007/s00403-024-03411-4

15

Biografia

20. Wu BQ, Wang YL, Chang CC, et al. Clinical Efficacy of Cysteamine Application for Melasma: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(23). doi: 10.3390/jcm13237483
21. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(2):182-189. doi: 10.1080/09546634.2017.1351608
22. Ahramiyanpour N, Saki N, Akbari Z, et al. Efficacy of topical cysteamine hydrochloride in treating melasma: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3593-3602. doi: 10.1111/jocd.14494
23. Atallah C, Vienne C, Robin S, et al. Effect of cysteamine hydrochloride-loaded liposomes on skin depigmenting and penetration. *Eur J Pharm Sci*. 2022;168:106062. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106062
24. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):209-217. doi: 10.1111/ajd.13424
25. Nguyen J, Remy L, Chung IY, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e41-e46. doi: 10.1111/ajd.13432
26. Karabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Res Technol*. 2021;27(1):24-31. doi: 10.1111/srt.12901
27. Mardani G, Nasiri MJ, Namezi N, et al. Treatment of Solar Lentigines: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(4):e70133. doi: 10.1111/jocd.70133

16

Biografia

28. Saki N, Modabber V, Kasraei H, et al. Successful treatment of solar lentigines by topical application of stabilized cysteamine: A vehicle-controlled, double-blind randomized study. *Health Sci Rep*. 2024;7(2):e1930. doi: 10.1002/hsr2.1930
29. Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):293-295. doi: 10.1111/jocd.12837
30. Mathe N, Balogun M, Yoo J. A case report on the use of topical cysteamine 5% cream in the management of refractory postinflammatory hyperpigmentation (PIH) resistant to triple combination cream (hydroquinone, topical corticosteroids, and retinoids). *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(1):204-206. doi: 10.1111/jocd.12755

17



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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