



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Filipa Vieira Vinhas

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Filipa Vieira Vinhas

Hospital Ružinov - Univerzitná Nemocnica Bratislava

27 de janeiro a 24 de abril

Farmácia Sá da Bandeira Ermesinde

12 de maio a 9 de agosto

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato
Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Mária Ščensná
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. António Santos

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 referenciação. 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

Ana Filipa Vieira Vinhas

Resumo

O presente relatório assinala o culminar de uma etapa fundamental do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: o estágio curricular, que marca a transição entre a formação académica e a prática profissional. Este decorreu entre janeiro e agosto de 2025, tendo sido dividido em duas vertentes distintas: farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

Numa primeira fase, será abordado o estágio realizado na vertente de farmácia hospitalar, que decorreu entre 27 de janeiro e 24 de abril de 2025, em Bratislava, nos hospitais Ružinov e Staré Mesto. Esta secção inicia-se com uma breve contextualização de ambos os hospitais e dos respetivos serviços farmacêuticos, seguida da descrição das atividades desenvolvidas. Esta experiência, desenvolvida ao abrigo do programa Erasmus+, permitiu-me conhecer diferentes realidades clínicas e compreender melhor o papel do farmacêutico hospitalar. Entre as atividades realizadas, destacam-se a preparação personalizada de patisiran para doentes com amiloidose hereditária mediada pela transtirretina, a realização de testes laboratoriais para confirmar a identidade de substâncias e, por fim, o estudo do papel do índigo carmim em procedimentos de cromoendoscopia.

Numa segunda fase, será apresentada a vertente de farmácia comunitária, referente ao estágio realizado entre 12 de maio e 8 de agosto de 2025, na Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde. A secção inicia-se com uma contextualização do local de estágio e das funções por mim desempenhadas, prosseguindo com a descrição das atividades desenvolvidas. A elevada afluência de utentes e a diversidade de atendimentos permitiram-me adquirir uma ampla experiência prática e contactar com diferentes realidades e necessidades dos utentes, levando-me a desenvolver atividades relacionadas com o quotidiano profissional e a aprofundar o meu interesse em determinados temas. Entre as atividades desenvolvidas, destaca-se a análise da utilização *off-label* do colírio de atropina no tratamento da sialorreia, uma ação de promoção da saúde sobre a importância da higiene oral na infância e a preparação de uma solução de hidrato de cloral a 10%, realizada no laboratório de manipulados da Farmácia Sá da Bandeira, no Porto.

Relativamente à última parte deste relatório, serão abordados em detalhe dois temas que surgiram durante o estágio em farmácia comunitária. O primeiro tema incide sobre o papel do ácido bempedóico no tratamento da dislipidemia em doentes intolerantes a estatinas, explorando o seu mecanismo de ação, eficácia e relevância clínica como alternativa terapêutica eficaz e segura. O segundo tema aborda a utilização da fitoterapia na menopausa, analisando o seu contributo na gestão dos sintomas associados a esta fase da vida, nomeadamente em casos em que a terapêutica hormonal é contraindicada e em que a procura por suplementos é cada vez maior, avaliando também a sua eficácia e segurança.

Agradecimentos

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry, O Príncipezinho

O fim desta etapa traz um sentimentoagridoce: por um lado, a saudade daquilo que fica, por outro, a ânsia por tudo o que ainda está por vir. Ao longo deste percurso, muitas pessoas passaram por mim e todas elas deixaram um pouco de si e levaram um pouco de mim. É a essas pessoas, que tornaram este caminho mais leve e mais bonito, que dedico estes agradecimentos.

Quero começar por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por todos os ensinamentos, oportunidades e valores que me transmitiu ao longo destes cinco anos. Estou certa de que esta casa foi o alicerce da minha formação e desempenhou um papel decisivo na construção da futura farmacêutica que hoje me preparo para ser.

À minha orientadora de estágio, Professora Doutora Manuela Morato, agradeço pela paciência, disponibilidade e orientação ao longo destes seis meses.

Aos hospitais Ružinov e Staré Mesto, agradeço a oportunidade de viver uma experiência inigualável no âmbito do programa Erasmus+. Sou profundamente grata por todo o apoio, pela forma acolhedora como fui integrada e por cada aprendizagem que levo comigo para o futuro. Em especial agradeço à PharmDr. Mária Ščensná, ao PharmDr. Ondrej Mrmus e à PharmDr. Romana Vitkovská, cuja orientação e cuidado foram essenciais para que esta experiência decorresse da melhor maneira.

À Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde, deixo também o meu sincero agradecimento. Em especial, à Dra. Ana Mónica Torres e ao Dr. António Santos, por todo o cuidado, disponibilidade e tempo que me dedicaram ao longo destes meses. Agradeço igualmente a toda a equipa da farmácia pela forma acolhedora como me receberam e por terem tornado esta experiência tão enriquecedora e leve.

Quero agradecer agora às pessoas fantásticas que conheci na Faculdade e que tornaram o meu percurso mais bonito. À Su, por ter sido o meu pilar durante esta caminhada, a minha primeira amiga nesta casa e aquela que esteve ao meu lado em todos os momentos, desde as incertezas do início até ao orgulho do fim. Ao Lingras, pelo companheirismo de sempre, pelas histórias e por estar presente nos melhores e piores momentos. Ao João, pela amizade incrível e boa disposição que marcaram estes cinco anos. Ao Burras, o grupo de amigos mais divertido e genuíno que poderia ter encontrado. À Mariana e à Érica, por terem sido casa e abrigo em todas as situações da vida. À Pipa,

ao Nuno, ao Xavi e à Leninha pelos fins de semana de estudo caóticos. À Khatriny, à Carol e à Leite por todos os momentos divertidos que partilhámos.

Às melhores *roomies* que podia ter pedido, à Lara, à Eduarda e à Pito, obrigada por terem tornado Bratislava casa. Por partilharem comigo sonhos, viagens e muitos risos, que tornaram aqueles três meses longe de casa numa das melhores experiências da minha vida.

À Associação Cura+, que marcou de forma tão bonita o meu percurso académico. Integrar esta associação foi das melhores decisões que tomei na faculdade. Ser da Cura não é apenas ser voluntário de uma associação de solidariedade, é crescer enquanto pessoa, é aprender a cuidar e é querer fazer sempre mais e melhor. Vou para sempre acreditar que um gesto muda uma vida.

À praxe de farmácia, que foi a surpresa mais feliz deste percurso. Para alguém que nunca acreditou que a praxe pudesse marcar a diferença, nunca imaginei que me trouxesse momentos tão bonitos e tão memoráveis. À Catarina e ao Anjo, pela bondade, diversão e carinho com que sempre me acolheram, e às minhas afilhadas, por me darem o privilégio de as acompanhar neste percurso tão especial que é ser da FFUP.

Quero também agradecer ao meu namorado, por ser o meu amparo e a minha calma nos dias mais difíceis. Obrigada por nunca me fazeres sentir sozinha, por acreditares em mim mesmo quando eu não acredito e por celebrares cada conquista minha como se fosse tua.

E, por fim, guardo o meu agradecimento mais sentido para quem esteve ao meu lado desde o primeiro dia: a minha família. À minha mãe e ao meu pai, obrigada por serem o meu porto seguro e o meu maior exemplo de dedicação. Tudo o que conquisto é, também, vosso. À minha melhor amiga de quatro patas, por ter sido a melhor companhia e por trazer paz nos dias em que a ansiedade era demais. À Bea, a minha melhor amiga de uma vida inteira, obrigada por partilhares comigo todas as fases e por seres sempre casa. À minha tia e aos meus primos pelo suporte incondicional. E, por fim, aos meus avós, mas em especial ao meu avô, que partiu antes de me ver chegar aqui, levo comigo a certeza do teu orgulho e uma saudade imensa.

*A todos os que fizeram parte deste percurso tão bonito,
o meu mais sincero obrigada.*

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras/Tabelas	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.	x
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR	1
1. Contextualization of the curricular internship	1
2. Schedule of activities and explanation of them	2
Activity 1: Personalized preparation of patisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	4
Activity 2: Substance identification in the hospital laboratory	6
Activity 3: The role of Indigo Carmine in Chromoendoscopy	7
SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma de atividade e a sua explicação	11
Atividade 1: Uso <i>off-label</i> do colírio de atropina para o tratamento da sialorreia	13
Atividade 2: O papel do farmacêutico na promoção da saúde: A importância da higiene oral na infância	15
Atividade 3: Intervenção do farmacêutico na manipulação de medicamentos - Preparação de uma solução oral de hidrato de cloral a 10%	17
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 - O papel do ácido bempedóico no tratamento da dislipidemia em doentes intolerantes às estatinas	19
1. Introdução	19

2.	Enquadramento clínico da dislipidemia	20
3.	Estratégias terapêuticas disponíveis	21
4.	Ácido Bempedóico: nova estratégia terapêutica	25
5.	Conclusão.....	27
	Tema 2 – Fitoterapia na menopausa	28
1.	Introdução	28
2.	Fisiologia e fisiopatologia da menopausa.....	28
3.	Manifestações clínicas da menopausa	30
4.	Consequências a longo prazo da menopausa	31
5.	Terapias farmacológicas atualmente disponíveis.....	32
6.	Fitoterapia.....	34
7.	Isoflavonas	35
8.	Conclusão.....	37
	Conclusão global	38
	Bibliografia	39
	Anexos.....	47

Índice de Figuras

Figura 1: Representação do mecanismo de ação das terapêuticas disponíveis para o tratamento da dislipidemia, adaptada de ^[54]	25
Figura 2: Representação esquemática do envelhecimento reprodutivo, adaptada de ^[67]	29
Figura 3: Representação das estruturas químicas do 17 β -estradiol e das principais classes de fitoestrogénios, adaptada de ^[64,75]	34
Figura 4: Metabolismo da Daidzeína, adaptada de ^[64]	36

Índice de Tabelas

Table 1: Hospital Pharmacy internship program	2
Tabela 2: Cronograma de atividades desenvolvidas no contexto de farmácia comunitária	11

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ATP	Adenosina trifosfato
CLEAR	Cholesterol lowering via Bempedoic Acid, an ACL-inhibiting Regimen
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FSH	Hormona Folículo-Estimulante
hATTR	Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormona Luteinizante
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SAMS	Sintomas Musculares Associados a Estatinas
siRNA	Small interfering Ribonucleic Acid
TTR	Transthyretin

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR

1. Contextualization of the curricular internship

My curricular internship in Hospital Pharmacy took place from January 27th to April 24th, 2025, in Bratislava, Slovakia, in collaboration with the Faculty of Pharmacy at Comenius University. During this period, I was assigned to two of the five hospitals within the University Hospital of Bratislava: Nemocnica Ružinov (Ružinov Hospital) and Nemocnica Staré Mesto (Staré Mesto Hospital).

Ružinov Hospital, the largest and most modern facility in the university, allowed me to experience a high-volume of clinical work supported by advanced equipment. In contrast, Staré Mesto, the oldest hospital in the system, located in the historical city center, provided a more traditional and intimate healthcare setting. Working with both institutions allowed me to gain experience in different clinical realities and at the same time allowed me to understand better the Slovak healthcare system, which is funded by a mandatory public insurance covering essential medical services accessible through both public and private providers^[1, 2].

Ružinov Hospital comprises nearly 30 clinical units and departments, including the Hospital Pharmacy, where I completed my internship. This unit is divided into six departments: Clinical Pharmacy, Drug Preparation, Drug Control, Sterile Drug Preparation, Medical Supplies, and Cytostatic Preparation. Ružinov manages the medication supply not only for them but also for other hospitals lacking a Hospital Pharmacy or a Medicines Preparation Department, such as Staré Mesto^[1].

Staré Mesto Hospital is organized into several departments, including a Public Pharmacy and a Hospital Pharmacy. Although both operate under the same professional supervision, The Public Pharmacy works independently from the Hospital Pharmacy. The Hospital Pharmacy at Staré Mesto is structured into four departments: Clinical Pharmacy, Medical Supplies, Diagnostics, and Economical Department. During my internship, I worked mainly in the Hospital Pharmacy but also gained some experience in the other fields. Furthermore, I had also worked at the Public Pharmacy and visit some hospital departments, including Genetics and Neurology^[3].

2. Schedule of activities and explanation of them

During the three months I spent in Bratislava, I had the opportunity to complete my internship in different departments and in two distinct hospitals, which allowed me to experience different professional realities.

The table below presents, in chronological order, my path through the different departments, followed by a detailed description of my activities in each setting.

Table 1: Hospital Pharmacy internship program

Hospital	Departments	Period of time			
		January	February	March	April
Ružinov	Clinical Pharmacy				
	Preparation of drugs				
	Control of drugs				
	Preparation of sterile medicine				
Staré Mesto	Public pharmacy				
	Preparation of Drugs				
	Clinical Pharmacy				
	Visit to the Medical Department of Neurology and Genetics				

At Ružinov Hospital, between January 27th and February 28th, I was initially placed in the Clinical Pharmacy Department, under the supervision of PharmDr. Mária Ščensna and her team, who were always attentive and supportive. This department is responsible for the acquisition, storage, validation, and dispensation of medicines for the various hospital services, and my main role was to organize and prepare the prescriptions requested. From the very beginning, it was explained to me that there are two types of prescriptions: short prescriptions, corresponding to urgent and individual prescriptions, and long prescriptions, which consist of the medication required weekly by each department. After preparing each prescription, we briefly discussed the requested medicines, reviewing their therapeutic indications, active substances and mechanisms of action. During this period, I also had the opportunity to visit the Department of Sterile Medicines Preparation, where I participated in the preparation of medicines such as patisiran or efgartigimod alfa.

Subsequently, between February 24th and 28th and from March 31st to April 24th, I was assigned to the Galenic Department, where I was supervised by PharmDr. Livia Buranská. This department includes Drug Preparation, Drug Control and Sterile Medicines Preparation. Here, I was involved in preparing a variety of formulations, including creams, antiseptic solutions, capsules, and many others.

Ružinov Hospital, as one of the largest in Bratislava, manages a high daily volume of medication preparations, serving both its own departments and smaller hospitals, which meant that most of my time was dedicated to these tasks. In the Drug Control Department, I performed chemical tests to confirm the identity of active substances and excipients used in the previous departments. In the sterile medicines sector, I participated weekly in the preparation of bevacizumab injections, 0,125% and 2% pilocarpine eye drops and 1% voriconazole eye drops. I was also responsible for some administrative tasks, such as entering prescriptions into the hospital's computer system. In the final week, I also had the opportunity to visit the Cytostatic Department. As it is a smaller unit with only two professionals, my role there was limited to observing their routine and understanding the work carried out.

At Staré Mesto Hospital, between March 3rd and 28th, I spent two weeks in the Clinical Pharmacy Department, under the supervision of PharmDr. Ondrej Mrmus, and another two weeks in the Public Pharmacy, where I was supervised by PharmDr. Romana Vitkovská. Additionally, I had the opportunity to visit the Medical Supplies, Diagnostics, and Economics Departments. These departments are very small, so my presence there was brief and the language barrier made interaction more difficult, especially with the older professionals working there. In the Clinical Pharmacy, I performed similar tasks to those at Ružinov, but on a smaller scale. This difference, however, allowed me to have the time to visit some hospital departments, such as the Neurology Department where I visited the Sleep Clinic and observed the diagnostic process of some diseases such as epilepsy, sleep apnea, and sleepwalking. I also had the opportunity to visit the Genetics Department, where we were presented with the main genetic diseases treated there, as well as diagnostic techniques used.

In the Public Pharmacy, I was able for the first time to clearly understand the reality of a pharmacy. I observed several counselling moments, during which the pharmacists, always very helpful, translated the patients' requests and explained how their system works. This pharmacy also has a small laboratory where I prepared some topical formulations, such as creams, which were later collected by patients.

1. Activities developed

Activity 1: Personalized preparation of patisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis

Contextualization:

During my time at Ružinov Clinical Pharmacy, I had the opportunity to work in the Sterile Medicines Department, where I participated in the preparation of several hospital medicines. Among these, patisiran (Onpattro®) stood out as particularly interesting because it is a relatively recent therapy, based on RNA (Ribonucleic Acid) interference mechanisms, and requires individualized preparation for each patient. I chose to focus on this medicine as I was directly involved in both dose calculation and aseptic preparation, usually preparing it about twice a week for the neurology department.

Development:

Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR), also known as ATTRv, is a rare, inherited, autosomal dominant disease caused by mutations in the transthyretin (TTR) gene^[4, 5]. Normal TTR protein is a tetramer responsible for the transport of thyroxine and retinol-binding protein. Pathogenic mutations destabilize this structure, leading to misfolding into monomers and the formation of insoluble amyloid fibrils that accumulate in tissues and organs, causing a wide range of clinical manifestations^[6, 7]. This disorder is endemic in certain parts of the world, particularly in Portugal, where the estimated prevalence of ATTRv is around 23 per 100,000 inhabitants^[6].

Patients with ATTRv can develop neurological manifestations, such as polyneuropathy, which can simultaneously involve sensory, motor, and autonomic nerves^[5, 8]. In addition to these, manifestations such as cardiomyopathy and arrhythmias, renal dysfunction such as proteinuria or renal failure and gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting, diarrhea, constipation, or weight loss may also occur^[5, 8].

Without treatment, hATTR has a poor prognosis, leading to progressive disability, deterioration in quality of life, and premature death^[5]. The reported median survival is approximately 4.7 years after diagnosis, decreasing to 3.4 years in patients with an initial presentation of cardiomyopathy^[5]. To further aggravate this scenario, diagnosis is often difficult and may be delayed for years after the first symptoms, as the clinical presentation can be very differently^[8].

Treatment strategies for hATTR have evolved significantly over the years^[6]. Traditionally, therapeutic options included TTR stabilizers, such as tafamidis and diflunisal, which act by binding

to the TTR tetramer, stabilizing its structure and preventing dissociation into monomers that can misfold and form amyloid deposits^[6].

Patisiran, a small interfering Ribonucleic Acid (siRNA) encapsulated in lipid nanoparticles, silences TTR mRNA in hepatocytes, leading to a reduction in both mutated and wild-type TTR protein. By acting at the source of amyloid formation, patisiran not only prevents new deposits but also contributes to the regression of existing ones, representing a significant advance in hATTR therapy^[4, 6, 8].

During my internship, I was directly involved in preparing Onpattro®. This process included calculating the individualized dose to be administered to each patient based on their body weight. The recommended dosage of patisiran is 300 micrograms per kilogram of body weight, administered intravenously every three weeks. The dose is always calculated based on the patient's weight, and in patients weighing 100 kilograms or more, the maximum recommended dose is 30 mg. For example, for a patient weighing 60 kilograms, the calculation would be 60 multiplied by 300, which corresponds to 1800 micrograms, equivalent to 18 mg of patisiran. This amount then had to be diluted in 0,9% NaCl solution to a total volume of 200 mL. Considering that the commercial solution has a concentration of 2mg/mL, the 18mg required corresponded to 9mL of patisiran, which was then added to 191 mL of 0,9% NaCl to make up the final volume of the preparation^[9, 10].

In addition, I was informed of the importance of mandatory premedication to prevent infusion-related reactions. At least 1 hour before administration, patients received an intravenous corticosteroid, such as dexamethasone 10 mg or equivalent, paracetamol 500 mg orally, an intravenous H1 blocker, such as diphenhydramine 50mg or equivalent, and an intravenous H2 blocker, such as famotidine 20 mg or equivalent. In addition, patients also received daily vitamin A supplementation throughout treatment, as reduced TTR levels can also decrease the transport of this vitamin^[9, 10].

The preparation itself required strict aseptic conditions and was always performed under a laminar flow chamber. Before starting, all surfaces were carefully disinfected, and disposable gowns, gloves, masks, and caps were mandatory to ensure sterility.

Conclusion:

Patisiran represents a breakthrough in the treatment of transthyretin-mediated hereditary amyloidosis. As one of the first RNA interference therapies approved for clinical use, it has been shown to significantly reduce circulating TTR levels and to improve patients' quality of life.

Recent studies also suggest cardiac benefits, further expanding its therapeutic relevance and giving patients hope about the future course of the disease^[4].

Activity 2: Substance identification in the hospital laboratory

Contextualization:

During my time in the Galenic Department, I had the opportunity to perform substance identification tests in the hospital laboratory on several occasions. This task is important in any hospital, particularly in a large institution like this one, where numerous substances are received every day. The identification process is validated through a series of tests described in the European Pharmacopoeia^[11] or in the Slovak Pharmaceutical Codex, which regulates pharmaceutical practice in Slovakia.

Development:

In the hospital laboratory, all products received go through a rigorous verification and registration process. For each substance, a protocol is drawn up describing its essential properties, methods of identification, and guidelines for its correct storage. Below are some examples of substances whose identification I had the opportunity to test and confirm during my practice.

- Vancomycini hydrochloridum (vancomycin dihydrochloride)

Vancomycin dihydrochloride is a white or almost white hygroscopic powder, easily soluble in water and only slightly soluble in alcohol. It was identified using a test for the detection of chlorides. After dissolving the sample in water and acidifying it with diluted nitric acid, the addition of silver nitrate produced a white precipitate with a coagulated appearance. This precipitate was then centrifuged and washed several times with water before being resuspended and treated with ammonia solution. The rapid dissolution of the precipitate confirmed the presence of chloride ions and, consequently, the identity of the substance. This result confirms that the substance is in its hydrochloride salt form, distinguishing it from other possible forms. According to the recommendations, it should be stored in hermetically sealed containers, protected from light^[11, 12].

- Glucosum anhydricum (anhydrous glucose)

Anhydrous glucose is a white crystalline powder, characterized by being highly soluble in water and only slightly soluble in 96% alcohol. For its identification, I followed the test described in the Pharmacopoeia, based on the reaction of the aqueous solution of the sample with copper (II) tartrate. After heating, a characteristic red precipitate of copper(I) oxide was observed. This result confirmed the presence of anhydrous glucose, distinguishing it from other reducing substances. The substance must be stored in tightly closed containers to ensure its stability^[11, 12].

- Lactosum monohydricum (lactose monohydrate)

Lactose monohydrate is a white or almost white crystalline powder, slowly but completely soluble in water and practically insoluble in ethanol. It was identified using the test described in the

Pharmacopoeia, in which the sample dissolved in water was mixed with ammonia solution and then heated in a water bath at 80°C for 10 minutes. The appearance of a characteristic red color confirmed the identity of the substance. This color change is due to the ability of lactose to act as a reducing sugar in a heated alkaline solution, confirming the identity of the substance. To ensure its stability, it should be stored in hermetically sealed containers^[11, 12].

Finally, after the tests for each substance have been performed, the sample is recorded in a specific book, which includes the date of receipt, origin, total quantity and number of packages, batch and expiry date, as well as the existence of a quality certificate. In addition, the date of the test, the result obtained, the signature of the professional responsible, and the internal reference assigned must also be recorded.

Conclusion:

Performing multiple identification tests in the hospital laboratory was an important part of my learning process as it allowed me to apply the knowledge from my laboratory classes in a real hospital environment.

Finally, this experience reinforced the fundamental role of the hospital pharmacist in the rigorous monitoring of the substances used every day, contributing directly to therapeutic security.

Activity 3: The role of Indigo Carmine in Chromoendoscopy

Contextualization:

Several requests for the preparation of medicines and solutions arrive daily at the Galenic Department from various clinical units. Among them, one that caught my attention was the preparation of an indigo carmine solution, requested by the Gastrointestinal Unit, mainly because of its clinical interest. This solution is used in endoscopic examinations, more specifically in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease, allowing inflammatory lesions to be distinguished more clearly from dysplastic lesions.^[13] The fact that this preparation is carried out directly at the hospital ensures its immediate availability and guarantees the quality required for its use.

In the context of my internship, I personally prepared 200 mL solutions of 0.4% indigo carmine, following the appropriate laboratory procedures for its correct use in chromoendoscopy.

Development:

Ulcerative colitis and Crohn's disease are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, and this chronic and recurrent inflammation increases the risk of developing dysplastic lesions and, consequently, colorectal cancer^[13, 14]. For this reason, the early detection of

these lesions through colonoscopic examinations is extremely important so that early and appropriate treatment can be administered as quickly as possible.

The major limitation of these colonoscopies is that dysplastic lesions can be mistaken with inflammatory ones, making it difficult to distinguish and delaying both diagnosis and treatment^[15]. Dye chromoendoscopy offers a solution to this challenge with indigo carmine being one of the most used contrast agents. As this dye is not absorbed by the mucosa, it accumulates in small irregularities of the tissue, making it easier to reveal changes in the mucosa and delineate anomalies or colorectal dysplasia^[16, 17]. It is important to mention that although the administration of indigo carmine may be associated with some adverse effects, such as bradycardia, hypertension, nausea, vomiting and, more rarely, bronchospasm or urticaria, these reactions are practically not observed when the dye is applied in small quantities, which reinforces its safety in this clinical application^[16].

Traditionally, standard-definition white light endoscopy combined with multiple random biopsies was the main strategy for detecting dysplasia, however this method was not reliable for early and accurate detection. Studies show that, compared to standard-definition white light endoscopy, high-definition chromoendoscopy, particularly with the use of indigo carmine contrast dye, provides more consistent and detailed results in the detection of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. In addition, high-definition chromoendoscopy has also proven to be more efficient in terms of identifying a significantly higher number of dysplastic lesions and reducing the need for random biopsies, which are currently reserved for specific situations^[13].

Despite the development of new technologies, such as high-definition white light endoscopy and virtual chromoendoscopy, studies and consensus continue to point to high-definition chromoendoscopy with indigo carmine as the reference standard technique for surveillance. Although high-definition white light endoscopy has improved lesion detection compared to standard-definition white light endoscopy, current evidence is still insufficient to confirm that it performs as effectively as high-definition chromoendoscopy. At the same time, there is no strong evidence to prove that virtual chromoendoscopy is as effective as high-definition chromoendoscopy in detecting dysplasia in patients with inflammatory bowel disease^[13, 16].

Regarding the preparation of this solution, I personally prepared 400mL solutions of 0,4% indigo carmine, following the appropriate laboratory procedures for its correct use. This is a simple preparation, in which 1,6g of indigo carmine were weighed to obtain 400mL of a 0,4% solution, dissolving the substance in purified water until reaching the final volume.

Conclusion:

Although the preparation of indigo carmine solution was technically simple, this activity allowed me to understand how my work had a major impact on the Gastrointestinal Department.

It made me realize that even the simplest laboratory preparations can play a huge role in patient care, since such contrast dyes are essential tools in endoscopic exams and can contribute to saving lives. At the same time, it made me more aware of the importance of rigor and precision in every step on the process, as the quality of the preparation directly affects its clinical effectiveness and patient safety,

SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária teve a duração de três meses, decorrendo entre o dia 12 de maio e 8 de agosto de 2025 na Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde, sob orientação do Dr. António Santos. Situada na Rua José Joaquim Ribeiro Teles 561, a Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde foi fundada em 2017 e integra o grupo Sá da Bandeira, do qual também fazem parte a Farmácia Sá da Bandeira do Porto, sede do grupo, a Farmácia Sá da Bandeira em Rio Tinto, a Farmácia Avenida e a Farmácia Avenida+.

Localizada no centro de Ermesinde, numa zona predominantemente residencial e nas proximidades dos Bombeiros Voluntários de Ermesinde e do Hospital Trofa Saúde de Alfena, esta farmácia possui um vasto número de utentes locais de diferentes idades e contextos socioeconómicos. Importa ainda referir que o seu horário de funcionamento é especialmente apelativo, uma vez que se mantém aberta praticamente todo o ano. Nos dias úteis, o horário é das 8h30 às 24h, enquanto aos fins de semana e feriados funciona das 9h00 às 24h, o que a torna particularmente acessível e conveniente para a população.

A equipa profissional da Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde é constituída pela diretora técnica, Dra. Ana Mónica Torres, seis farmacêuticos, 9 técnicos de farmácia e três técnicos auxiliares de farmácia, totalizando 18 colaboradores qualificados e preparados para prestar um acompanhamento rigoroso e personalizado aos utentes.

Entre os serviços disponibilizados pela farmácia encontram-se a dispensa de medicamentos, dispositivos médicos e produtos de saúde; a medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, o ácido úrico e colesterol total; a monitorização da tensão arterial e ainda a recolha, através do programa Valormed®, de resíduos de medicamentos para posterior tratamento adequado.

Para além destes serviços, a farmácia disponibiliza ainda consultas de nutrição e serviços de enfermagem, assegurados, respetivamente, por uma nutricionista e por uma enfermeira. O serviço de enfermagem inclui, entre outras funções, a administração de vacinas, abrangendo tanto as integradas nos planos nacionais e sazonais de vacinação, como outras vacinas não contempladas no Plano Nacional de Vacinação.

Adicionalmente, o grupo dispõe de um laboratório de manipulados, localizado na Farmácia Sá da Bandeira do Porto, que assegura este serviço para todas as farmácias do grupo, permitindo disponibilizar terapêuticas adaptadas às necessidades dos utentes.

2. Cronograma de atividade e a sua explicação

Ao longos dos 3 meses de estágio na Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde tive a oportunidade de realizar as atividades descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2: Cronograma de atividades desenvolvidas no contexto de farmácia comunitária

Departamentos	Período Temporal			
	maio	junho	julho	agosto
Receção e Validação de encomendas				
Armazenamento de medicamentos				
Controlo de stocks e Prazos de Validade				
Gestão de pedidos de encomendas				
Medição de parâmetros bioquímicos e monitorização da pressão arterial				
Observação de atendimentos				
Atendimentos com supervisão, dispensa de medicamentos e produtos de saúde				
Atendimentos autónomos, dispensa de medicamentos e produtos de saúde				
Verificação de Receituário				
Formações				
Sessão de informação acerca da importância da higiene oral				
Laboratório de manipulados				

No início do meu estágio curricular, as tarefas que me foram atribuídas estiveram maioritariamente relacionadas com o *backoffice*, o que me permitiu familiarizar-me com a organização, localização e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde. A primeira tarefa desenvolvida consistiu no armazenamento de medicamentos em gavetas, organizados por ordem alfabética e distribuídos por compartimentos destinados a diferentes categorias de produtos, como cremes e pomadas, injetáveis, xaropes, psicotrópicos, entre outros. Esta tarefa revelou-se particularmente relevante, uma vez que me permitiu não só aprofundar o conhecimento da disposição física dos produtos, como também adquirir um conhecimento mais abrangente dos vários medicamentos disponíveis em farmácia comunitária e dos seus respetivos nomes comerciais.

A partir da segunda semana de estágio, iniciei o contacto com o processo de receção e validação de encomendas, realizado através do sistema informático Sifarma®. O primeiro passo desta atividade consiste no acondicionamento imediato dos produtos de frio, verificando se a quantidade faturada corresponde ao número de unidades rececionadas e registando a respetiva data de validade. Segue-se a conferência dos restantes produtos, bem como a confirmação do valor total faturado. Neste processo, procede-se também à separação dos produtos destinados a reservas, que são organizados num espaço próprio para reservas pagas e não pagas, sendo igualmente necessária especial atenção à receção de medicamentos psicotrópicos, que devem ser armazenados de imediato após a sua entrada. Por último, tive ainda a oportunidade de aprender a calcular o preço de venda ao público de vários produtos, o que me permitiu compreender melhor a formação dos preços finais. Para além da receção de encomendas, desde o início e ao longo de todo o estágio desempenhei tarefas de controlo de stocks, de prazos de validade e gestão de pedidos de encomendas entre as farmácias do grupo.

Como é possível observar na **Tabela 2**, logo a partir do início de junho comecei por assistir a atendimentos realizados por colegas farmacêuticos, o que me permitiu aprender gradualmente a utilizar o sistema informático e a abordar cada utente, assegurando um aconselhamento e uma dispensa adequados. Durante este período, tive também oportunidade de efetuar medições de parâmetros bioquímicos e monitorização da tensão arterial, o que representou uma excelente forma de iniciar um contacto mais direto com os utentes, sem ser necessariamente ao balcão. Após o período de observação, iniciei os primeiros atendimentos sob supervisão, passando gradualmente a realizá-los de forma autónoma. Durante todo este processo senti-me sempre acompanhada, tendo a possibilidade de esclarecer dúvidas e pedir aconselhamento sempre que necessário. Foi também nesta fase que tive contacto com receitas médicas, tanto manuais como eletrónicas, aprendendo a proceder de forma adequada em cada situação, a reconhecer os critérios de validação e ainda a realizar a verificação do receituário. Adicionalmente, foram-me explicados o enquadramento das portarias em vigor e as circunstâncias em que estas se aplicam.

Ao longo do meu estágio, participei em diversas formações presenciais, particularmente na área da cosmética, o que contribuiu de forma significativa para o meu progresso neste domínio. Foi-me também solicitado que dinamizasse uma ação de sensibilização no campo de férias da Junta de Freguesia de Ermesinde, acerca da importância da higiene oral na infância, a qual será apresentada na **Atividade 2**.

Por último, integrei durante uma semana a equipa do laboratório da Farmácia Sá da Bandeira, no Porto, onde acompanhei a execução de diversos manipulados, o que me permitiu compreender melhor a importância deste serviço farmacêutico para a personalização da terapêutica.

1. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso *off-label* do colírio de atropina para o tratamento da sialorreia

Contextualização:

No contexto da observação de um atendimento realizado pelo meu orientador, surgiu a oportunidade de presenciar uma situação clínica que envolveu a ocorrência de um efeito adverso associado à terapêutica utilizada. Em farmácia comunitária, embora todos os atendimentos apresentem particularidades, muitos consistem na dispensa de terapêuticas associadas a doenças crônicas. No entanto, este atendimento, que inicialmente parecia enquadrar-se nessa rotina, rapidamente se revelou um verdadeiro momento de aprendizagem.

Durante o atendimento, o utente relatou que, desde há cerca de um mês vinha a experienciar uma situação que lhe causava grande incómodo, excesso de produção de saliva. Confidenciou que este era um sintoma persistente e que lhe provocava bastante desconforto no seu quotidiano. Após uma revisão atenta da medicação habitual deste utente, identificou-se que havia sido introduzido um novo fármaco, a clozapina, há cerca de um mês e meio. Este dado permitiu que rapidamente se estabelecesse uma associação entre o fármaco e este efeito apresentado, uma vez que a sialorreia se encontra descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) como um efeito adverso frequente^[18]. Após o atendimento, surgiu a oportunidade de discutir com o meu orientador as possíveis opções terapêuticas para o controlo deste sintoma, sendo então abordada a utilização *off-label* do colírio de atropina.

Desenvolvimento:

Em Portugal, o termo *off-label* corresponde à utilização de um medicamento em condições diferentes das que se encontram aprovadas no respetivo RCM^[19]. De acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a determinação de uso *off-label* pode ainda incluir variações na indicação terapêutica, dose, faixa etária ou na via de administração^[20].

A clozapina é um antipsicótico indicado no tratamento de esquizofrenia resistente ou em situações em que outros antipsicóticos provocam reações neurológicas graves e de difícil controlo^[18]. Embora, seja reconhecida pela sua eficácia, a sua utilização está associada a diversos efeitos adversos, como a agranulocitose, rara, mas potencialmente fatal, e a sialorreia, um efeito adverso frequente e que compromete o bem-estar dos doentes^[21, 22]. Estima-se que entre 30% e 90% dos pacientes em terapêutica com clozapina apresentem aumento da produção de saliva^[22]. Para além das repercussões sociais que esta causa, uma vez que este sintoma provoca desconforto e pode até dificultar a comunicação, a sialorreia também está associada a complicações médicas, nomeadamente risco de aspiração e infeções respiratórias^[23].

Apesar de se tratar de um efeito adverso bem descrito da clozapina, a explicação para o seu aparecimento permanece pouco clara. Alguns autores sugerem que poderá estar relacionado com dois mecanismos distintos: por um lado, a ativação dos recetores muscarínicos M4 presentes nas glândulas salivares, que estimula a secreção de saliva, e, por outro, o bloqueio dos recetores adrenérgicos α_2 , presentes nas terminações nervosas pré-sinápticas, que impedem o mecanismo de inibição da libertação de acetilcolina, contribuindo assim para a intensificação da sialorreia. Neste contexto, a atropina, enquanto antagonista muscarínico, surge como uma possível opção terapêutica para o controlo desta reação adversa^[21]. Ao bloquear os recetores muscarínicos, esta inibe a ação da acetilcolina sobre as glândulas salivares, levando a uma diminuição da secreção de saliva e consequentemente, ao alívio dos sintomas de sialorreia^[23].

Embora a indicação clínica do Atropocil® se encontre, segundo RCM^[24], limitada à indução de midríase e cicloplegia em exames oftalmológicos, a sua por via sublingual, recorrendo a soluções oftálmicas de atropina a 1% , tem sido descrita na literatura como uma opção eficaz no tratamento *off-label* da sialorreia induzida pela clozapina^[21, 23]. Apesar da escassez de estudos farmacocinéticos que definam uma posologia recomendada^[25], diversos estudos relatam uma redução significativa da salivacção quando utilizada em doses baixas, sem ocorrência de efeitos adversos graves^[21, 26]. A posologia mais frequentemente descrita na literatura corresponde à administração de uma gota de solução de atropina a 1% até três vezes ao dia, sendo que a administração sublingual apresenta ainda menor absorção sistémica em comparação com a formulação oral de atropina, o que contribui para um perfil de segurança mais favorável^[26].

Contudo, a utilização da atropina por via sublingual apresenta algumas limitações. A ausência de uma posologia previamente definida, a dificuldade em garantir uma dose exata e o risco de uma sobredosagem accidental constituem entraves à sua utilização^[21]. Assim, embora os dados disponíveis apoiem a eficácia da atropina sublingual como terapêutica no controlo da sialorreia, são necessários estudos de maior escala que confirmem a sua eficácia e segurança^[26].

Conclusão:

A discussão deste caso com o meu orientador permitiu-me compreender de forma mais aprofundada o conceito de *off-label*, bem como reconhecer os limites e responsabilidades da intervenção farmacêutica. Esta experiência contribuiu também para realçar a importância do papel do farmacêutico na identificação de reações adversas e na educação do utente, assegurando sempre uma utilização segura e informada dos medicamentos. No caso descrito, a intervenção farmacêutica consistiu em orientar o utente a contactar o médico, de modo a garantir o acompanhamento clínico adequado e uma utilização terapêutica segura.

Atividade 2: O papel do farmacêutico na promoção da saúde: A importância da higiene oral na infância

Contextualização:

A infância constitui uma fase determinante para a aquisição de hábitos saudáveis que se mantém ao longo da vida. Entre estes hábitos destaca-se a higiene oral, fundamental para assegurar um desenvolvimento oral saudável e prevenir complicações futuras. Apesar de, à primeira vista, poder ser considerado um tema simples e muitas vezes remetido ao contexto familiar, os dados nacionais revelam uma realidade distinta. Em Portugal, cerca de 49% das crianças com seis anos apresentam pelo menos um dente cariado^[27]. Este valor demonstra a necessidade de uma contínua promoção da higiene oral e que esta deve ser reforçada desde cedo.

Reconhecendo a relevância deste tema e a importância do farmacêutico na promoção da saúde pública, considerou-se pertinente desenvolver uma atividade de sensibilização junto do público infantil. Neste sentido, foi dinamizada uma sessão no campo de férias da Junta de Freguesia de Ermesinde, com o objetivo de consciencializar as crianças para a adoção de práticas adequadas de higiene oral, recorrendo a metodologias adaptadas à sua faixa etária.

Desenvolvimento:

As campanhas de sensibilização em saúde pública representam uma ferramenta essencial na prevenção de doenças e na promoção de estilos de vida saudáveis. O farmacêutico, pela proximidade e acessibilidade, assume um papel determinante na realização deste tipo de iniciativas, assegurando que a informação é transmitida de forma clara e adequada aos diferentes públicos^[28].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 3,7 mil milhões de pessoas sejam afetadas por doenças orais, sendo a cárie dentária a mais comum^[29]. Calcula-se que 2,3 mil milhões de indivíduos sofram de cárie dentária em dentes definitivos, enquanto mais de 530 milhões de crianças apresentam cáries não tratadas em dentes de leite^[30].

Grande parte das causas desta elevada prevalência poderiam ser evitadas e estão frequentemente associadas a fatores como o consumo excessivo de açúcar, a falta de hábitos de higiene oral, a insuficiente exposição ao fluor e o aumento de comportamentos de risco como o consumo de álcool e tabagismo^[29]. Acresce ainda que, em muitos contextos, os cuidados dentários não estão incluídos nos sistemas de saúde públicos, o que dificulta o acesso e agrava as desigualdades^[31].

Perante esta realidade, o farmacêutico comunitário assume-se muitas vezes como o profissional de saúde de primeiro acesso. Para além do aconselhamento sobre as boas práticas de

higiene oral, o farmacêutico contribui também para a detecção precoce de sinais de doença e de situações que exigem encaminhamento dentário. Este contacto direto com a comunidade permite-nos garantir uma resposta mais atempada, reduzindo o impacto das desigualdades^[28].

A sessão de sensibilização foi realizada através de uma apresentação em *PowerPoint* (Anexo1) e da realização de jogos educativos, concebidos para reforçar os conteúdos de forma prática e interativa. Iniciei com a apresentação de noções fundamentais, como a frequência e a técnica correta de escovagem, o uso do fio dentário e os riscos associados ao consumo frequente de alimentos açucarados. Para garantir a compreensão e captar a atenção, recorri a uma apresentação colorida e com muitas imagens apelativas, acompanhada de uma linguagem adaptada a crianças entre os 5 e os 8 anos e de exemplos do seu quotidiano. De seguida, foi realizado um *quiz* de “Verdade” ou “Mentira”, que me permitiu avaliar os conhecimentos iniciais das crianças de forma lúdica e interativa. Com recurso a um vídeo educativo disponível online, ao qual adicionei um áudio da minha autoria, apresentei a técnica correta de escovagem e partilhei alguns factos curiosos que mantiveram as crianças atentas e interessadas. Posteriormente, utilizou-se um modelo de boca em tamanho grande, através do qual as crianças puderam praticar a escovagem correta dos dentes, consolidando os conceitos transmitidos no vídeo. A sessão prosseguiu com o jogo “Amigos ou Inimigos dos dentinhos”, no qual as crianças classificaram alimentos e bebidas como benéficos ou prejudiciais para a saúde oral. Para encerrar, organizou-se uma caça ao tesouro temática em que cada criança foi premiada com uma escova ou pasta de dentes, facultada pela Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde. Estas atividades dinâmicas promoveram a interação e o diálogo, criando um ambiente descontraído que incentivou as crianças a colocarem dúvidas e a partilharem as suas próprias rotinas de higiene oral.

Conclusão

Esta sessão permitiu-me alcançar o objetivo de sensibilizar as crianças para a higiene oral, aspeto comprovado pelo entusiasmo e participação ativa demonstrada ao longo de toda a atividade.

A relevância do farmacêutico enquanto profissional e promotor de saúde pública ficou igualmente evidente, pela sua capacidade de prevenir problemas de saúde oral desde a infância e, consequentemente, contribuir para a redução das desigualdades no acesso à informação.

Por fim, para além do impacto comunitário, esta experiência representou para mim, uma oportunidade de aprendizagem pessoal e profissional, permitindo-me desenvolver competências comunicacionais indispensáveis para a minha formação enquanto futura farmacêutica.

Atividade 3: Intervenção do farmacêutico na manipulação de medicamentos - Preparação de uma solução oral de hidrato de cloral a 10%

Contextualização

A manipulação farmacêutica constitui uma vertente essencial da prática em farmácia comunitária, permitindo ao farmacêutico adaptar o tratamento às necessidades específicas de cada utente^[32]. Os medicamentos manipulados podem ser classificados como fórmulas magistrais, sendo preparados na farmácia segundo uma prescrição médica individualizada para um determinado utente, e preparados oficinais, elaborados de acordo com fórmulas reconhecidas em farmacopeias ou formulários oficiais, podendo ser dispensados diretamente aos utentes^[33]. Ambas as categorias assumem um papel relevante quando não existem formulações comerciais adequadas, especialmente em contexto pediátrico, onde é frequentemente necessário ajustar a dose ao peso, idade e necessidades específicas da criança^[32, 34]. Assim, a manipulação de medicamentos garante um tratamento personalizado, seguro e eficaz, assegurando simultaneamente o cumprimento das normas de qualidade e boas práticas farmacêuticas^[32, 33, 34].

Durante a semana em que estive no laboratório de manipulados da Farmácia Sá da Bandeira, no Porto, tive a oportunidade de participar na preparação de diversos medicamentos manipulados, o que me permitiu compreender, de forma prática, a crescente procura por este tipo de formulações. Tal procura pode justificar-se, em muitos casos, pela ausência de medicamentos disponíveis no mercado com a dose prescrita e pela necessidade de associações específicas de substâncias ativas. Entre as preparações realizadas, destacou-se a solução oral de hidrato de cloral a 10 %, destinada à utilização sedativa e hipnótica em contexto pediátrico^[35].

Desenvolvimento

A sedação corresponde à redução do nível de consciência provocada por fármacos, permitindo diminuir a ansiedade e o desconforto, facilitando a realização de determinados procedimentos clínicos^[34, 35]. Em contexto pediátrico, a sedação assume especial importância, uma vez que as crianças tendem a reagir com maior ansiedade durante estes procedimentos. Entre os fármacos mais utilizados, destacam-se o hidrato de cloral, o midazolam, a cetamina e o pentobarbital^[35, 36].

O hidrato de cloral é um dos sedativos mais antigos e continua a ser amplamente utilizado devido à eficácia e perfil de segurança favorável. Atua como depressor do sistema nervoso central, sendo rapidamente absorvido por via oral ou retal e metabolizado no fígado em álcool tricloroetanol, o seu metabolito ativo, responsável pelos efeitos sedativos e hipnóticos^[35, 36]. Em contexto farmacêutico, o hidrato de cloral pode ser preparado sob a forma de solução oral,

permitindo ajustar a dose ao peso e às necessidades da criança. Atualmente, esta substância não possui formulações comerciais disponíveis em Portugal, dependendo o seu acesso exclusivamente da preparação magistral, o que reforça o papel do farmacêutico na disponibilização de terapêuticas seguras e personalizadas. Estudos clínicos demonstram uma taxa de sucesso superior à observada com outros sedativos, como o midazolam, apresentando um início de ação mais lento, mas uma duração de efeito superior e boa tolerabilidade quando administrado em doses ajustadas e sob vigilância^[35].

A preparação desta fórmula magistral iniciou-se com a verificação do estado de limpeza e organização do material a utilizar, garantindo o cumprimento das normas de higiene e segurança. De seguida, procedeu-se à pesagem de 50g de hidrato de cloral, que foi colocado num almofariz de vidro, onde se adicionou água purificada até à completa dissolução da substância. Após a solubilização, a solução obtida foi transferida para uma proveta rolhada, onde se adicionou o xarope simples até atingir o volume final de 500mL. O xarope utilizado continha sacarose, que ajudou a mascarar o sabor desagradável do hidrato de cloral, e parabenos, que contribuíram para a conservação e estabilidade da solução. Por fim, a solução homogénea foi transferida para um frasco de vidro âmbar, devidamente rotulado, contendo informações acerca da concentração, data de preparação, prazo de validade, condições de conservação e advertências de segurança^[33].

O controlo de qualidade constituiu uma etapa essencial, assegurando que a preparação apresentava as características organoléticas e físico-químicas adequadas. A rotulagem correta e a informação do lote garantiram a rastreabilidade e a conformidade com as normas do Guia de Boas Práticas de Preparação da Ordem dos Farmacêuticos^[34].

Conclusão

Durante esta semana no laboratório de manipulados, tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e de compreender, na prática, a importância do rigor, precisão e da responsabilidade em cada etapa do processo de preparação de manipulados.

Esta experiência demonstrou-me, mais uma vez a importância do farmacêutico nas várias áreas de intervenção profissional. Para além da garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, o farmacêutico representa um papel importantíssimo na resposta a necessidades individuais e no consequente bem-estar dos utentes.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - O papel do ácido bempedóico no tratamento da dislipidemia em doentes intolerantes às estatinas

1. Introdução

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte a nível mundial, representando um dos maiores desafios de saúde pública. Em 2022, estima-se que tenham sido responsáveis por 19,8 milhões de óbitos, o que corresponde a aproximadamente 32% de todas as mortes globais^[37]. Apesar da sua elevada prevalência, a maioria destas doenças pode ser prevenida através da redução de fatores de risco, como o consumo de tabaco, a alimentação inadequada, a obesidade, o sedentarismo e o consumo excessivo de álcool^[37].

Neste contexto, a deteção precoce da dislipidemia e a implementação de estratégias de terapêuticas eficazes tornam-se fundamentais, uma vez que níveis elevados e persistentes de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) representam um dos principais fatores para o desenvolvimento de aterosclerose e, consequentemente, para a ocorrência de eventos cardiovasculares^[38].

Em Portugal, as doenças cardiovasculares mantêm-se como a principal causa de morte, tendo sido responsáveis, em 2022, por mais de 33 mil mortes, sobretudo devido a doenças cerebrovasculares e isquémicas^[39]. Dados nacionais indicam que cerca de dois terços da população adulta apresentam níveis de colesterol total ou colesterol LDL acima dos valores recomendados, demonstrando a elevada prevalência da dislipidemia no nosso país e a sua importância como fator de risco cardiovascular^[40].

No tratamento farmacológico da dislipidemia, as estatinas continuam a ser a terapia de referência, com eficácia amplamente demonstrada na redução do colesterol LDL e na prevenção de eventos cardiovasculares. Contudo, uma proporção significativa de doentes desenvolve intolerância, sobretudo relacionada com efeitos adversos musculares, comprometendo a adesão terapêutica e aumentando o risco cardiovascular^[41, 42].

Desta forma, torna-se essencial identificar alternativas terapêuticas seguras e eficazes, capazes de responderem a esta necessidade clínica^[43]. O ácido bempedóico com um mecanismo de ação distinto e um perfil de segurança favorável, representa uma opção eficaz para doentes intolerantes a estatinas, permitindo, melhorar a adesão e reduzir o risco cardiovascular^[42].

2. Enquadramento clínico da dislipidemia

Os lípidos, como o colesterol e os triglicerídeos, desempenham funções vitais no organismo humano^[44]. O colesterol participa na estabilização das membranas celulares e em processos de sinalização celular^[45]. Para além disso, é precursor da síntese de hormonas esteroides, vitamina D e de ácidos biliares, fundamentais na digestão e absorção de gorduras alimentares^[44, 45]. Os triglicerídeos, por sua vez, constituem a principal reserva energética do organismo, sendo armazenados sobretudo no tecido adiposo^[44].

Como moléculas hidrofóbicas, o colesterol e os triglicerídeos necessitam de estar incorporados em lipoproteínas plasmáticas, que asseguram o seu transporte até aos diferentes tecidos^[44, 45]. Entre estas, destacam-se a lipoproteína de baixa densidade (LDL), que transporta o colesterol do fígado para os tecidos periféricos, favorecendo a sua deposição na parede arterial e promovendo a formação de placas ateroscleróticas, e a lipoproteína de alta densidade (HDL), que facilita o transporte reverso do colesterol para o fígado, contribuindo para a sua metabolização e excreção biliar, desempenhando um importante papel na proteção contra a aterosclerose^[44].

Quando se verificam desequilíbrios nas concentrações plasmáticas de lípidos, pode desenvolver-se dislipidemia^[46]. Esta pode ser classificada como primária, quando resulta de alterações genéticas que afetam o metabolismo lipídico, ou secundária, quando está associada a fatores adquiridos, como estilos de vida inadequados, ou a doenças crónicas como obesidade ou diabetes *mellitus*^[44]. Dependendo do padrão de alteração lipídica, a dislipidemia pode apresentar-se de maneiras diferentes, como a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, a dislipidemia mista ou a redução isolada do colesterol HDL^[47].

Na maioria dos casos, trata-se de uma condição assintomática, sendo apenas identificada através de exames laboratoriais. Estes incluem a determinação do colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos, parâmetros que permitem detetar precocemente alterações e orientar a necessidade de intervenção farmacológica^[45]. De acordo com as principais recomendações internacionais, os valores de referência habitualmente aceites são: colesterol total inferior a 190 mg/dL, LDL inferior a 100mg/dL, HDL superior a 40 mg/dL nos homens e 45 mg/dL nas mulheres e triglicerídeos inferiores a 150mg/dL^[48].

Do ponto de vista fisiopatológico, a dislipidemia caracteriza-se, em geral, pela elevação do colesterol LDL e dos triglicerídeos, associada a valores reduzidos de HDL^[44]. O excesso de LDL e triglicerídeos favorece a sua retenção na parede arterial, onde sofrem oxidação e desencadeiam uma resposta inflamatória com ativação endotelial, expressão de moléculas de adesão e recrutamento de monócitos^[46]. Estes diferenciam-se em macrófagos, que fagocitam o colesterol oxidado e transformam-se em células espumosas, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas^[46]. Este processo é amplificado pela produção de espécies reativas de oxigénio

(ROS) e pela libertação de citocinas pró-inflamatórias que agravam a inflamação vascular^[44, 46]. Simultaneamente, a redução dos níveis de HDL compromete o transporte reverso do colesterol para o fígado e diminui a sua ação antioxidante e anti-inflamatória, potenciando a progressão da aterosclerose^[44]. Esta evolução traduz-se num estado inflamatório crónico da parede arterial, que conduz ao estreitamento vascular e ao aumento do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio ou o acidente vascular cerebral^[44, 46].

3. Estratégias terapêuticas disponíveis

As medidas não farmacológicas representam um passo fundamental na abordagem da dislipidemia e devem ser recomendadas a todos os doentes, independentemente do seu risco cardiovascular ou da necessidade de farmacoterapia^[44]. Entre estas, destacam-se as modificações do estilo de vida, nomeadamente a adoção de uma alimentação saudável e equilibrada, caracterizada pela ingestão de peixe, vegetais e fruta e pela redução do consumo de gorduras saturadas e açúcares^[47]. Estas alterações, associadas à prática regular de exercício físico, controlo do peso corporal, cessação tabágica e diminuição do consumo de álcool contribuem para a redução do LDL e dos triglicerídeos^[44].

Entre as opções farmacológicas disponíveis encontram-se as estatinas, a ezetimiba, os fibratos, os sequestradores de ácidos biliares, os ácidos gordos ómega-3, os inibidores da PCSK9 e o ácido bempedóico. Cada uma destas classes atua em diferentes etapas do metabolismo lipídico, permitindo adaptar a intervenção às necessidades de cada doente^[46, 47].

3.1 Estatinas: base terapêutica e as suas limitações

A síntese endógena do colesterol decorre principalmente no fígado, através da via do mevalonato. Esta via tem início a partir da acetil-CoA que é convertida em 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) e, posteriormente em mevalonato pela HMG-CoA redutase, considerada o passo limitante deste processo^[49]. A partir do mevalonato são produzidos intermediários isoprenóides, que dão origem não só ao colesterol, mas também a outras moléculas essenciais ao transporte mitocondrial e à glicosilação de proteínas^[49]. Assim, esta via para além de ser determinante na síntese de colesterol, participa também em diversos processos celulares fundamentais^[49]. As estatinas atuam precisamente na inibição da HMG-CoA redutase, reduzindo a produção hepática de colesterol e aumentando a expressão de recetores LDL, o que aumenta a captação destas lipoproteínas da circulação e se traduz numa diminuição das suas concentrações plasmáticas^[49].

O efeito hipolipemiante das estatinas é dependente da sua dose e varia entre as diferentes moléculas disponíveis^[47]. Geralmente, terapêuticas de alta intensidade permitem reduções do

colesterol LDL iguais ou superiores a 50%, enquanto regimes menos intensos promovem reduções entre os 30% e os 50%^[47]. Para além do impacto na redução do LDL, as estatinas contribuem também para a redução moderada dos triglicerídeos, sobretudo em doses mais elevadas e em doentes com hipertrigliceridemia^[47]. Estudos comprovam ainda a redução significativa da mortalidade e morbilidade cardiovascular, comprovando o seu papel fundamental na abordagem farmacológica da dislipidemia^[47]. Por fim, para além da sua ação principal, têm sido descritos potenciais efeitos pleiotrópicos, como a melhoria da função endotelial, a diminuição da inflamação vascular e estabilização da placa aterosclerótica, contudo, a evidência clínica ainda não é consensual quanto ao seu real impacto na prevenção cardiovascular^[50].

Apesar da sua eficácia comprovada, o uso de estatinas pode ser limitado por efeitos adversos e situações de intolerância^[42]. A inibição da HMG-CoA redutase, embora reduza significativamente a síntese de colesterol, pode também interferir com a produção de outros derivados da via do mevalonato, o que poderá justificar a existência de alguns dos efeitos associados ao seu uso^[49, 50].

A prevalência de intolerância às estatinas varia significativamente entre 6% e 35%, dependendo da população estudada, da metodologia e da definição de intolerância adotada. De forma geral, estima-se que cerca de 10% dos doentes em terapêutica com estatinas apresentem algum tipo de efeito adverso, maioritariamente de origem muscular^[41].

A *National Lipid Association* (NLA) define intolerância às estatinas como a incapacidade de tolerar pelo menos duas estatinas diferentes, incluindo uma na menor dose inicialmente recomendada, devido a sintomas ou alterações laboratoriais atribuíveis ao fármaco, que melhoram com a suspensão e reaparecem com a reexposição^[51]. Esta intolerância pode ser parcial, quando o doente tolera apenas doses baixas, uma estatina diferente ou esquemas de tomas intermitentes, sem atingir os objetivos terapêuticos, ou completa, quando não tolera nenhuma estatina^[51].

Uma parte significativa da variação das taxas relatadas deve-se ao efeito nocebo, em que sintomas surgem devido a expectativas negativas percebidas pelas pessoas quanto ao tratamento. O ensaio *Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo* (SAMSON) demonstrou que a maioria dos sintomas relatados durante o uso de estatinas também foi relatado com placebo, evidenciando que as expectativas dos doentes podem desempenhar um papel extremamente relevante na percepção dos efeitos adversos^[41].

O efeito adverso frequentemente descrito corresponde aos sintomas musculares associados às estatinas (SAMS), que incluem mialgia, fraqueza e, mais raramente, miopatia ou rabdomiólise. Na maioria dos casos, não há elevação significativa da creatina quinase, mas os sintomas podem levar à interrupção do tratamento. Estudos genómicos sugerem a existência de uma predisposição genética para o desenvolvimento de SAMS, associada a *um odds ratio* (OR) de 1,39 (OR=1,39), o

que indica um risco 39% superior de ocorrência destes sintomas em indivíduos geneticamente predispostos^[41].

Outro efeito descrito é o ligeiro aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), sobretudo em indivíduos predispostos. Num estudo recente de coorte, os doentes em terapia farmacológica com estatinas apresentaram um *hazard ratio* (HR) de 1,88 (HR=1,88) para o desenvolvimento de DM2, ou seja, um risco relativo 88% superior em relação aos doentes que não utilizavam estatinas^[46]. Este aumento, porém, é superado pelos benefícios cardiovasculares desta terapêutica^[47].

Podem também ocorrer aumentos das enzimas hepáticas e, muito raramente, um ligeiro aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, especialmente em doentes com antecedentes de hemorragia cerebral. Contudo, o benefício da terapêutica supera novamente este pequeno risco^[47].

As interações medicamentosas constituem também uma causa importante de toxicidade muscular. As estatinas metabolizadas pela enzima hepática citocromo P450 3A4 (CYP3A4), como a atorvastatina e a sinvastatina, podem apresentar níveis aumentados quando administradas com fármacos como antifúngicos azólicos, macrolídeos, ciclosporina ou antivirais, elevando o risco para o desenvolvimento de SAMS e rabdomiólise. Nestes casos, optam-se por estatinas menos propensas a este tipo de interações, como é o caso da rosuvastatina, pravastatina ou pitavastatina^[47].

Apesar dos possíveis efeitos adversos, a relação risco-benefício das estatinas permanece significativamente favorável. Ainda assim, estima-se que até 30% dos doentes interrompam a terapêutica no primeiro ano de utilização, muitas vezes devido a efeitos adversos percecionados ou a receios injustificados, o que tem incentivado a procura de novas opções terapêuticas para estes doentes, nomeadamente o ácido bempedóico, que irei abordar mais à frente^[41, 42].

3.2 Ezetimiba

A ezetimiba é um fármaco que atua inibindo a absorção intestinal de colesterol. Esta atua bloqueando a proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), responsável pela captação de colesterol a nível do intestino delgado. Como consequência, reduz-se o aporte de colesterol que chega ao fígado, o que aumenta a expressão dos recetores LDL e promove a sua remoção da corrente sanguínea^[47]. A ezetimiba pode ser utilizada em associação às estatinas quando não se alcançam os objetivos terapêuticos, ou em monoterapia, em doentes que apresentem intolerância às estatinas, sendo geralmente bem tolerada apresentando poucos efeitos adversos^[46].

3.3 Fibratos

Os fibratos atuam como agonistas dos recetores ativados por proliferação de peroxissomas α (PPAR- α), regulando a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico^[47]. Este mecanismo

promove a oxidação de ácidos gordos e aumenta a atividade da lipoproteína lípase, resultando em reduções significativas dos triglicerídeos^[46]. O fenofibrato é o fármaco mais utilizado desta classe, sendo geralmente bem tolerado e apresentando menor risco de interações medicamentosas em comparação com outros fibratos. Estes fármacos são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista, podendo também ser utilizados em associação com estatinas^[46].

3.4 Sequestradores de ácidos biliares

Os sequestradores de ácidos biliares atuam impedindo a reabsorção intestinal dos ácidos biliares, ao ligarem-se a estes no lúmen intestinal e formarem complexos insolúveis que são posteriormente eliminados nas fezes. Esta redução estimula o fígado a utilizar o colesterol para sintetizar novos ácidos biliares, aumentando a expressão dos recetores de LDL e reduzindo assim as suas concentrações plasmáticas^[46, 47]. Apesar da sua eficácia, a sua utilização é muitas vezes condicionada por efeitos gastrointestinais, como obstipação, flatulência e dispepsia e pelo seu elevado potencial de interação com outros fármacos^[47].

3.5 Ácidos gordos ómega-3

Os ácidos gordos ómega-3 são ácidos gordos polinsaturados provenientes sobretudo do consumo de peixe e de fontes vegetais. Em doses farmacológicas, reduzem significativamente os níveis de triglicerídeos, sobretudo em doentes com hipertrigliceridemia, porém o seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido^[47].

3.6 Inibidores PCSK9

Os inibidores da proproteína convertase subtilisina/quexina do tipo 9 (PCSK9) constituem uma classe mais recente de fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia, em especial em doentes que não atingem os objetivos terapêuticos com estatinas e ezetimiba^[47].

A PCSK9 é uma enzima que se encontra envolvida na degradação dos recetores de LDL, a sua inibição impede essa degradação, mantendo-os disponíveis para recaptação do LDL da circulação, o que resulta numa diminuição significativa das concentrações plasmáticas do colesterol LDL^[46, 47].

Atualmente encontram-se aprovados dois anticorpos monoclonais, alirocumab e evolocumab, que demonstraram reduções de colesterol LDL em cerca de 60%, podendo ser utilizados em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação a estatinas ou ezetimiba^[46, 47]. No entanto, apenas o evolocumab se encontra disponível em Portugal^[52]. Mais recentemente, foi aprovado o inclisiran, uma pequena molécula de RNA de interferência (siRNA) que inibe a síntese hepática de PCSK9, representando uma alternativa aos anticorpos monoclonais. Contudo, devido ao seu elevado custo associado, este é reservado a doentes com risco cardiovascular muito elevado ou a indivíduos que apresentem intolerância às terapias convencionais^[42, 53].

Na **Figura 1** estão representados alguns dos mecanismos descritos anteriormente, bem como o mecanismo de ação do ácido bempedóico, que será abordado de seguida^[54].

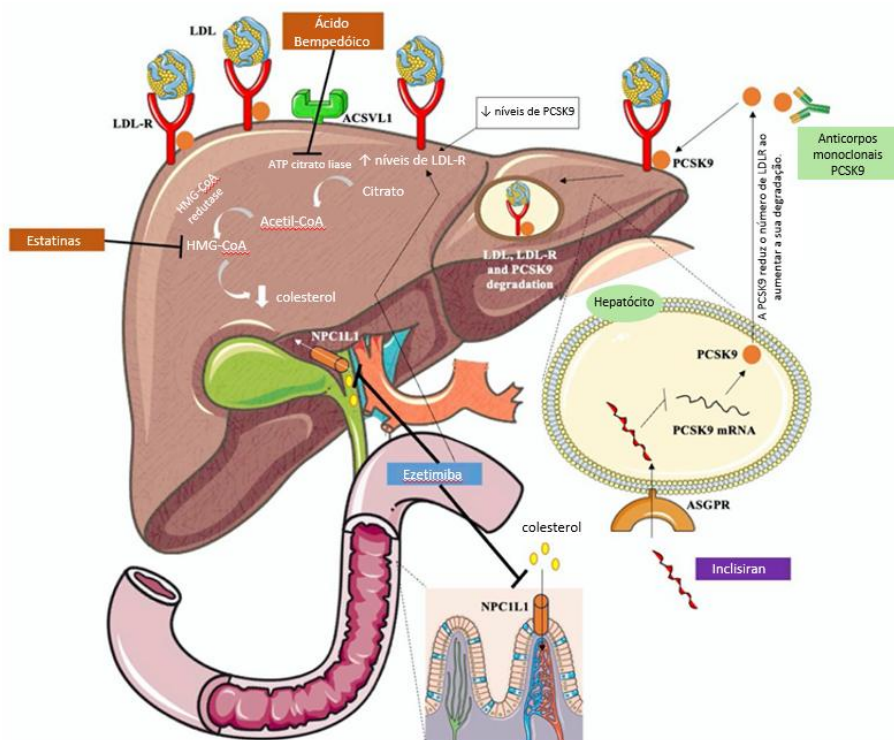


Figura 1: Representação do mecanismo de ação das terapêuticas disponíveis para o tratamento da dislipidemia, adaptada de ^[54]

4. Ácido Bempedóico: nova estratégia terapêutica

O ácido bempedóico é um fármaco de administração oral, desenvolvido com o objetivo de reduzir os níveis de colesterol LDL e caracterizado pelo seu mecanismo de ação inovador e tolerabilidade favorável^[42, 46]. É particularmente útil no controlo da dislipidemia em doentes que são intolerantes às estatinas ou que necessitam de redução adicional do colesterol LDL^[42, 54].

O seu mecanismo de ação baseia-se essencialmente na inibição da enzima adenosina trifosfato (ATP) citrato liase, responsável pela conversão do citrato em acetil-CoA, um precursor fundamental na biossíntese de colesterol e ácidos gordos^[41]. Sendo um pró-fármaco, o ácido bempedóico necessita de ativação hepática para se tornar funcional^[42]. Através da enzima acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa (ACSVL1), este é transformado na sua forma ativa, ácido bempedóico-CoA. Esta enzima é expressa maioritariamente nos hepatócitos, conferindo ao fármaco uma ação predominantemente hepática e reduzindo o risco dos efeitos adversos musculares típicos das estatinas^[41]. A inibição da ATP citrato liase reduz a produção de acetil-CoA e, conseqüentemente, a síntese de colesterol. Esta redução intracelular induz uma resposta

reguladora que aumenta a expressão dos recetores LDL nos hepatócitos, promovendo uma maior captação de LDL da circulação e uma diminuição do LDL plasmático^[41]. Adicionalmente, o ácido bempedóico ativa a proteína quinase que inibe enzimas essenciais para a síntese lipídica, como a acetil-CoA carboxilase e a HMG-CoA redutase, contribuindo para uma redução global da síntese de esteróis e ácidos gordos^[42].

Do ponto de vista farmacocinético, o ácido bempedóico, após administração oral, é rapidamente absorvido e transformado na sua forma ativa no fígado, sendo posteriormente metabolizado por glucuronidação, mediado principalmente pela enzima UGT2BT, e também por oxidação em metabolitos ativos. A excreção deste ocorre maioritariamente pelas fezes, cerca de 70% e, em menor proporção, pela urina, aproximadamente 30%^[42].

O ácido bempedóico existe comercialmente de forma isolada, sob a forma de comprimido de 180mg, ou em associação com ezetimiba a 10 mg, potenciando a redução do colesterol LDL^[42, 55, 56]. Estudos demonstraram que, quando em combinação com estatinas em doses baixas, o ácido bempedóico é capaz de alcançar reduções de colesterol comparáveis às obtidas com estatinas em doses mais elevadas, oferecendo assim, uma alternativa segura e eficaz para doentes com intolerância às estatinas ou que necessitam de uma redução adicional do colesterol LDL^[46].

4.1 Evidências clínicas

A eficácia do ácido bempedóico foi demonstrada através de ensaios clínicos denominados CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-inhibiting Regimen)^[41, 57]. Embora os ensaios apresentassem diferenças quanto às populações em estudo e às suas terapêuticas bases, ao fim de 12 semanas de tratamento, o fármaco alcançou reduções significativas do colesterol LDL em comparação com o placebo ($p < 0,001$ em todos os ensaios)^[41].

Os estudos CLEAR *Harmony* e CLEAR *Wisdom*, que incluíram doentes com doença aterosclerótica cardiovascular ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica em tratamento com a dose máxima tolerada de estatina, demonstraram reduções médias do colesterol LDL entre 17,4% e 18,1% face ao placebo, com um perfil de segurança semelhante^[41]. No ensaio CLEAR *Harmony*, observou-se uma diferença média de -18,1% (IC (Intervalo de confiança) 95% [-20,0; -16,1]; $p < 0,001$), enquanto no estudo CLEAR *Wisdom* observou-se uma diferença de 17,4% (IC 95% [-20,9; -13,9]; $p < 0,001$)^[58]. Em doentes intolerantes às estatinas, os ensaios CLEAR *Serenity* e CLEAR *Tranquility* mostraram reduções adicionais de 22% a 29% no colesterol LDL relativamente ao placebo^[41].

Mais recentemente, o ensaio CLEAR *Outcomes*, que incluiu 13 970 doentes intolerantes às estatinas e com risco cardiovascular elevado, confirmou a importância clínica deste fármaco^[42]. Os doentes foram seguidos durante aproximadamente 40,6 meses e após este período observou-se uma redução relativa de 13% nos eventos cardiovasculares de maior gravidade em comparação

com o placebo (HR=0,87, IC 95% [0,79;0,96]; p=0,004), sem diferenças significativas na mortalidade cardiovascular (HR=1,04; IC 95% [0,88;1,24])^[42]. Aos 6 meses de tratamento, o ácido bempedóico demonstrou uma redução média do colesterol LDL de 21,1% face ao placebo e uma diminuição de 21,6% nos níveis de proteína C reativa, marcador inflamatório de risco cardiovascular^[42]. Além disso, o fármaco não aumentou o risco do desenvolvimento de DM2, registrando uma incidência de 11,1% face aos 11,5% do placebo (HR=0,95; IC 95% [0,83;1,09]). Estes resultados reforçam a eficácia e segurança do ácido bempedóico, que, ao contrário das estatinas, não está associado a um aumento do risco desenvolvimento de DM2, mesmo em doentes que já apresentem esta patologia^[42].

Relativamente ao perfil de segurança, o ácido bempedóico apresenta um perfil de tolerabilidade favorável, sendo semelhante ao placebo relativamente a eventos musculares, aspeto particularmente relevante uma vez que estes efeitos constituem a principal limitação das estatinas^[41]. Os efeitos adversos mais frequentes incluem hiperuricemia e gota, associada à inibição do transportador de aniões orgânicos, responsável pela excreção do ácido úrico, bem como elevações ligeiras de enzimas hepáticas e colelitíase^[42]. Nos estudos *CLEAR Outcomes* e *CLEAR Harmony*, a incidência de efeitos adversos foi semelhante entre o grupo do ácido bempedóico e o grupo placebo, reforçando o seu perfil de segurança e a tolerabilidade^[42].

Apesar da sua eficácia e segurança, uma das principais limitações do ácido bempedóico prende-se com o custo, que, embora inferior ao dos inibidores da PCSK9, permanece substancialmente mais elevado do que o das estatinas e da ezetimiba, restringindo a sua utilização mais alargada.

5. Conclusão

O ácido bempedóico é considerado, assim, uma terapia inovadora e eficaz na redução do colesterol LDL, demonstrando especial utilidade em doentes que apresentam intolerância às estatinas. Devido ao seu mecanismo de ação específico para o fígado, o fármaco atua maioritariamente a nível hepático, minimizando os efeitos musculares adversos frequentemente associados ao uso destas.

Para além da sua eficácia comprovada na redução consistente nos níveis de colesterol LDL e do potencial benefício na diminuição dos eventos cardiovasculares, o ácido bempedóico destaca-se pela sua segurança e boa tolerabilidade. Desta forma, representa um avanço importante na terapêutica hipolipemiante e na abordagem personalizada do risco cardiovascular.

Tema 2 – Fitoterapia na menopausa

1. Introdução

A menopausa é uma fase natural do ciclo de vida da mulher que assinala o fim do seu período reprodutivo, resultante da diminuição gradual da atividade dos ovários e, consequentemente, da produção das hormonas estrogénio e progesterona^[59]. Considera-se que a “menopausa natural ocorre após 12 meses consecutivos sem menstruação, sem outra causa fisiológica ou patológica evidente e na ausência de intervenção clínica.”^[59]. Este processo ocorre, em média, entre os 45 e os 55 anos de idade, e está frequentemente associado a alterações hormonais físicas e emocionais que podem influenciar negativamente a qualidade de vida^[59, 60]. Apesar de ser um processo natural, muitas mulheres apresentam dificuldade em reconhecer os sintomas e em associá-los à menopausa, desconhecendo que existem formas de tratamento capazes de melhorar o seu bem-estar. Frequentemente, existe também algum constrangimento em abordar o tema e em procurar a ajuda necessária, o que contribui para a persistência dos sintomas que afetam o quotidiano feminino^[59].

Em Portugal, estima-se que existam cerca de dois milhões e meio de mulheres em menopausa^[61]. Este número, aliado ao aumento da esperança média de vida feminina, que ultrapassa atualmente os 83 anos, reflete o aumento da longevidade e o consequente crescimento deste grupo na população portuguesa^[62, 63].

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tornou-se evidente a procura crescente por produtos e suplementos naturais destinados ao alívio dos sintomas associados à menopausa. Muitas utentes recorrem ao farmacêutico como primeiro profissional de saúde a quem pedem aconselhamento e informação. Esta realidade despertou o meu interesse em aprofundar o tema, não apenas pela sua relevância para a saúde da mulher, mas também pela importância do papel do farmacêutico na orientação segura, informada e responsável destas terapêuticas. Neste sentido, irei abordar a utilização de fitoestrogénios no tratamento dos sintomas da menopausa, com especial destaque nas isoflavonas, uma das classes mais estudadas e utilizadas devido à sua estrutura e atividade estrogénica semelhante à do 17 β -estradiol, o principal estrogénio produzido pelo organismo feminino^[64].

2. Fisiologia e fisiopatologia da menopausa

Durante a idade reprodutiva, o ciclo menstrual resulta de uma interação entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários. O hipotálamo liberta a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que estimula a hipófise anterior a secretar as hormonas folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH)^[65].

Estas hormonas atuam sobre o ovário, onde a FSH estimula as células da granulosa, promovendo o crescimento e a maturação folicular, bem como a produção de estrogénios, de inibina B e da hormona anti-mulleriana (AMH), enquanto a LH atua sobre as células da teca, estimulando a produção de androgénios, que posteriormente são convertidos em estrogénios pelas células da granulosa^[65]. Os estrogénios, principalmente o estradiol, estimulam o crescimento do endométrio e regulam o ciclo menstrual através do mecanismo de feedback negativo que falamos anteriormente, inibindo a libertação de FSH e LH^[65]. Após a ovulação, o folículo transforma-se em corpo lúteo, que secreta progesterona, preparando o endométrio para uma eventual gravidez. Caso não ocorra fecundação, o corpo lúteo degenera-se, os níveis de estrogénio e progesterona diminuem e inicia-se um novo ciclo menstrual^[65].

A mulher possui, desde o nascimento, uma reserva limitada de ovócitos, que vai diminuindo ao longo da sua vida por processos naturais de atresia, ou seja, degeneração dos folículos que não maturam e apoptose folicular^[66, 67]. A diminuição progressiva desta reserva traduz-se numa redução do número de folículos e, conseqüentemente, uma menor capacidade dos ovários responderem aos estímulos da FSH e da LH^[66, 67]. A diminuição desta reserva reflete-se numa redução da produção de estradiol, inibina B e de AMH, que normalmente regulam a secreção de FSH através de mecanismos de *feedback* negativo^[65]. A perda deste mecanismo conduz a um aumento dos níveis de FSH, que, apesar de elevados já não conseguem estimular eficazmente os ovários^[65]. Como consequência, a produção de estradiol e progesterona torna-se cada vez mais irregular e insuficiente para manter o normal funcionamento do ciclo menstrual, originando ciclos anovulatórios e irregularidades menstruais, até que, com o esgotamento total da reserva folicular, ocorre a cessação definitiva da ovulação e, conseqüentemente, a menopausa^[65]. A **Figura 2** ilustra as alterações hormonais mencionadas anteriormente.

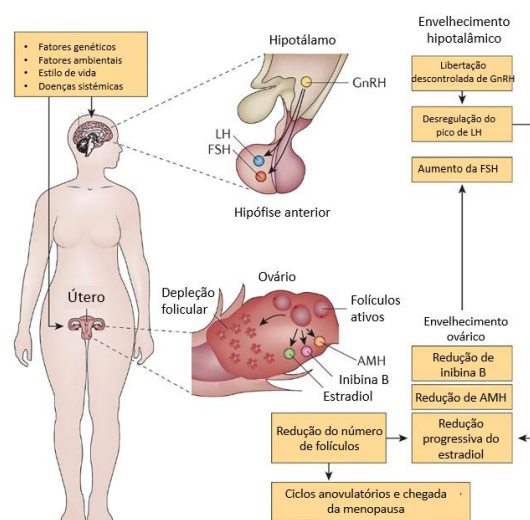


Figura 2: Representação esquemática do envelhecimento reprodutivo, adaptada de ^[67]

A deficiência de estrogénios e progesterona associa-se a múltiplas manifestações clínicas, incluindo sintomas vasomotores, alterações geniturinárias, perturbações do sono e do humor, bem como um aumento do risco de osteoporose e de doenças cardiovasculares^[65].

3. Manifestações clínicas da menopausa

Estima-se que cerca de 80% a 90% das mulheres experienciem algum tipo de sintoma durante a menopausa, sendo que cerca de um terço descreve estas manifestações como severas^[65].

Os sintomas associados a esta fase da vida são diversos e de intensidade variável entre mulheres de diferentes etnias, podendo ser agrupados em três grandes categorias: sintomas psicológicos e cognitivos, vasomotores e geniturinários e sexuais^[65]. De forma geral, estes sintomas tendem a surgir de forma ligeira, tornando-se progressivamente mais intensos e frequentes nas fases mais tardias da transição menopaúsica^[68].

3.1 Sintomas psicológicos e cognitivos

Estes manifestam-se sob a forma de “névoa mental”, dificuldades de concentração, de memória, irritabilidade, humor deprimido e ansiedade^[65]. O estudo SWAN, que acompanhou mulheres perimenopáusicas durante cinco anos, demonstrou que os sintomas depressivos atingem o pico na fase final da perimenopausa, sendo mais prevalentes em mulheres com antecedentes de depressão^[68]. Foi ainda relatado que cerca de 30% das mulheres sofrem de depressão durante ou após a menopausa^[66].

As perturbações do sono são também muito frequentes, tendo sido relatadas por aproximadamente 40% das mulheres no estudo SWAN^[68]. A insónia está muitas vezes associada aos suores noturnos, mas também ocorre em mulheres que não sofrem destes, podendo ser causado por sintomas de ansiedade^[68]. A dificuldade em descansar contribui para a fadiga, irritabilidade e diminuição da produtividade.

3.2 Sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores, nomeadamente os afrontamentos e suores noturnos, são as manifestações mais características e frequentes relatadas durante a menopausa, afetando cerca de 80% das mulheres^[66]. Estes sintomas podem persistir durante quatro ou cinco anos, embora, em casos mais excessivos se possam manter por mais de 10 ou 15 anos após o último período menstrual^[65, 68]. A redução dos níveis de estrogénios parece estar na origem destes sintomas, provocando uma desregulação do centro termorregular hipotalâmico e, consequentemente, respostas exacerbadas de sudorese e vasodilatação^[68]. Estes episódios provocam uma sensação súbita de calor intenso, acompanhada de rubor facial, sudorese, palpitações e, por vezes, ansiedade, deixando muitas mulheres menos confiantes e constrangidas, sobretudo quando ocorrem com frequência ou em contextos profissionais^[65].

3.3 Sintomas geniturinários e sexuais

Estes sintomas afetam cerca de 50% das mulheres, e estes incluem atrofia vulvovaginal, secura e prurido vaginal, incontinência urinária, poliúria e dor durante o ato sexual^[65, 66]. O conjunto destas manifestações é designado por síndrome geniturinária e está associado à deficiência estrogénica^[65]. Esta diminuição de estrogénio resulta numa redução do fluxo sanguíneo vaginal e da hidratação do tecido conjuntivo, acompanhada por um aumento do pH vaginal, afinamento do epitélio e atrofia da mucosa^[68].

A diminuição do desejo sexual é também um dos sintomas mais prevalente, provavelmente relacionado com as alterações hormonais e fisiológicas do trato genital, refletindo-se numa diminuição da autoestima feminina e provocando dispareunia^[66, 68].

4. Consequências a longo prazo da menopausa

Para além dos sintomas que vimos anteriormente e que caracterizam a menopausa, a deficiência progressiva de estrogénios tem repercussões importantes a longo prazo, afetando diversos sistemas do nosso organismo^[65]. Entre as alterações mais relevantes encontram-se as cardiovasculares, metabólicas e ósseas, que contribuem para um aumento da morbilidade feminina após a menopausa^[65].

4.1 Alterações cardiovasculares

Os sintomas vasomotores, apesar de inofensivos a curto prazo, quando se apresentam de forma persistente e prolongada têm sido associados a um aumento do risco de doença cardiovascular^[68]. Este risco acrescido parece ser consequência da diminuição dos níveis de estrogénio, que conduz ao aumento do *stress* oxidativo e à disfunção endotelial, facilitando o desenvolvimento de aterosclerose^[68, 69]. Antes da menopausa, as mulheres apresentam uma menor incidência de doença cardiovascular do que os homens da mesma idade, no entanto, cerca de 10 anos após o início da menopausa, observa-se um aumento significativo desse risco, coincidindo com a perda do efeito protetor dos estrogénios^[69].

4.2 Alterações metabólicas

A menopausa está também associada a alterações metabólicas que resultam do desequilíbrio hormonal característico desta fase^[69]. Após a menopausa, os ovários continuam a produzir pequenas quantidades de androgénios, contudo, a acentuada redução dos níveis de estrogénio origina um desequilíbrio estrogénio-androgénio^[69]. Este desequilíbrio favorece a deposição de gordura visceral, agravando o perfil metabólico e aumentando o risco cardiovascular^[69]. Para além disso, verifica-se um aumento da resistência à insulina, o que predispõe ao desenvolvimento de DM2 e de síndrome metabólica, definida pela presença de fatores como hipertensão, dislipidemia, obesidade abdominal e intolerância à glicose^[69].

4.3 Alterações ósseas

A deficiência estrogénica tem um papel determinante no metabolismo óssea e na diminuição da qualidade de vida^[69]. O estrogénio é uma hormona com ação protetora sobre o osso, estimulando a atividade dos osteoblastos, promovendo a absorção de cálcio e inibindo a reabsorção pelos osteoclastos^[68, 69]. Com a sua diminuição, ocorre um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, onde o osso é reabsorvido mais rapidamente do que é formado^[65]. Este mecanismo leva a uma perda progressiva de massa óssea e, consequentemente, ao aumento do risco de osteoporose e fraturas^[65, 69].

5. Terapias farmacológicas atualmente disponíveis

Tal como referido anteriormente, os sintomas da menopausa podem manifestar-se vários anos antes do último período menstrual, interferindo de forma negativa na qualidade de vida da mulher^[68]. Assim, a seleção da terapêutica mais adequada assume um papel fundamental na melhoria da qualidade de vida e na adaptação da mulher a esta nova fase.

O *Stages of Reproductive Aging Workshop +10* (Straw+10) constitui atualmente o sistema de referência para a caracterização das diferentes fases do envelhecimento reprodutivo^[68]. Baseado nos padrões de sangramento menstrual e na presença dos sintomas negativos associadas a esta fase, este modelo permite orientar a escolha do tratamento mais adequado a cada paciente^[68].

As opções terapêuticas para o controlo dos sintomas da menopausa incluem terapêuticas hormonais, terapêuticas não hormonais e terapêuticas não farmacológicas^[68].

5.1 Terapêuticas hormonais

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova a terapia hormonal para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves, para a prevenção da osteoporose e em casos de menopausa prematura^[66]. Esta terapia continua, contudo, a ser a abordagem mais eficaz para o alívio global dos sintomas da menopausa, incluindo a síndrome geniturinária, as perturbações de sono e as alterações de humor^[68]. No entanto, o seu uso está frequentemente associado a efeitos adversos significativos, nomeadamente o aumento do risco da ocorrência de eventos cardiovasculares e cancro da mama^[70]. Existem também condições clínicas que apesar de não serem contraindicações absolutas, são fatores que limitam a escolha destes fármacos, como: hiperlipidemia não tratada, diabetes, tabagismo, histórico de trombose, infeção por HIV, mutações genéticas de risco oncológico e idade superior a 60 anos^[66].

Uma revisão sistemática publicada pela *Cochrane* que analisou 19 ensaios de clínicos demonstrou que o risco da ocorrência de eventos cardiovasculares depende da idade e do momento de início da terapêutica^[66]. Os resultados sugerem que o estrogénio exerce efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios quando iniciado em mulheres que tenham experienciado a

menopausa recentemente, mas que pode tornar-se pró-inflamatório quando administrado em idades mais avançadas^[66]. Assim, as recomendações atuais indicam que a terapêutica hormonal deve, idealmente, ser iniciada antes dos 60 anos e dentro dos primeiros 10 anos após a menopausa^[66].

Apesar dos riscos existentes, ainda não existem alternativas de igual eficácia, pelo que o seu uso continua a ser uma opção terapêutica válida e segura quando devidamente monitorizada^[70].

5.2 Não Hormonais

As terapias não hormonais constituem uma alternativa segura para mulheres que apresentam contraindicações à utilização da terapêutica hormonal ou que optam por evitá-la devido à preocupação com possíveis efeitos adversos^[68]. Até à data, a FDA apenas aprovou duas terapêuticas específicas para o tratamento dos afrontamentos, nomeadamente a paroxetina (7,5 mg/dia) e o fezolinetant (45mg/dia)^[66].

A paroxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina que, em ensaios clínicos, reduziu de forma significativa a frequência e a gravidade dos afrontamentos, tendo também um impacto positivos sobre sintomas como a ansiedade e as perturbações do sono^[70]. Contudo, por ser um potente inibidor da enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6), a sua utilização em simultâneo com fármacos metabolizados por esta via pode alterar as respetivas concentrações^[70]. Está contraindicada em associação com inibidores da monoamina oxidase, tioridazina ou pimozida, e exige precaução em associação com antidepressivos tricíclicos ou com o tamoxifeno, devido ao potencial risco de interações farmacológicas^[70].

O fezolinetant é um antagonista dos recetores de neurocinina B que atuam ao nível do hipotálamo, modulando a via termorreguladora, restaurando o equilíbrio da atividade neuronal e, consequentemente, regulando a temperatura corporal^[66, 71]. Tal como a paroxetina, este fármaco é metabolizado por enzimas do citocromo P450, nomeadamente pela isoenzima CYP1A2, pelo que está contraindicado o seu uso em associação com fármacos inibidores desta enzima^[66]. Nos ensaios clínicos, demonstrou eficácia na redução dos sintomas vasomotores, tendo sido cefaleia o efeito adverso mais relatado^[66].

Para além destes fármacos aprovados, existem outras opções não hormonais que, apesar de não se encontrarem aprovadas para esta indicação, também demonstraram resultados positivos na redução dos sintomas vasomotores^[66, 70]. Entre estas incluem-se outros inibidores da recaptação da serotonina, como o escitalopram, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina e a gabapentina e clonidina^[66, 68, 70, 72]. A gabapentina, usada habitualmente no tratamento da dor neuropática, também demonstrou resultados na redução da frequência dos afrontamentos e pode ser particularmente útil em mulheres com sintomas de insónia associados,

sendo a sonolência e as tonturas os efeitos adversos mais relatados, sobretudo no início da terapêutica^[66, 70]. A clonidina, um agonista α_2 adrenérgico, também demonstrou reduzir a intensidade e a frequência dos afrontamentos, contudo, a sua utilização é por vezes limitada pela ocorrência de efeitos secundários como hipotensão ortostática, visão turva, obstipação e aumento de peso^[70, 72].

6. Fitoterapia

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento expressivo na procura por alternativas naturais para o alívio dos sintomas da menopausa^[73]. Na verdade, estima-se que mais de metade das mulheres nesta fase recorra a algum tipo de medicina complementar ou alternativa, relatando em muitos casos, melhorias significativas na sintomatologia^[73]. Este interesse crescente deve-se, em grande parte, aos potenciais efeitos adversos associados tanto à terapêutica hormonal como à não hormonal, bem como a fatores económicos e de acessibilidade, uma vez que os tratamentos convencionais implicam consultas médicas regulares e acompanhamento médico contínuo^[73, 74]. Assim, muitas mulheres optam por produtos de origem natural, acessíveis e sem necessidade de prescrição médica, na expectativa de obterem uma melhoria dos sintomas de forma mais autónoma^[74].

Entre estas abordagens, destacam-se os fitoestrogénios, compostos de origem vegetal com estrutura química semelhante ao 17 β -estradiol, capazes de interagir com os recetores de estrogénio e exercer efeitos moduladores nos tecidos^[64, 75].

Na **Figura 3**, podemos observar as principais classes de fitoestrogénios, que incluem isoflavonas, cumestanos e linhanos.

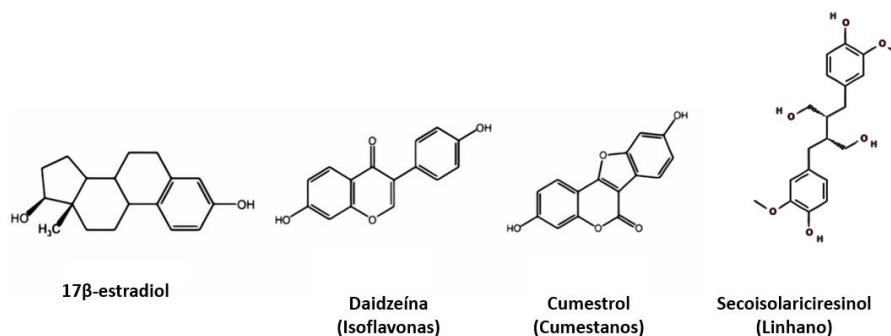


Figura 3: Representação das estruturas químicas do 17 β -estradiol e das principais classes de fitoestrogénios, adaptada de ^[64,75]

6.1 Mecanismo de ação dos fitoestrogénios

Os fitoestrogénios encontram-se geralmente nas plantas sob a forma de glicosídeos, compostos que precisam de ser transformados no trato gastrointestinal para se tornarem ativos^[64]. Após a sua ingestão, as ligações glicosídicas são hidrolisadas pelas enzimas β -glicosidases libertando as agliconas, formas ativas e que podem ser absorvidas pelo corpo^[64].

Depois de absorvidas, as agliconas entram na circulação e chegam ao fígado, onde são metabolizadas e distribuídas até aos tecidos alvo^[64]. Cerca de 60% a 70% destes metabolitos são excretados pelos rins e eliminados pela urina, enquanto o restante é eliminado pela bile para o intestino, podendo ser novamente reabsorvida e prolongando a sua ação no organismo^[64].

Após o metabolismo, os fitoestrogénios exercem o seu efeito através da ligação aos recetores de estrogénios, que se dividem em três tipos principais: recetores de estrogénio α e recetores de estrogénio β (recetores nucleares) e o recetor acoplado à proteína G, localizado na membrana celular^[76]. O recetor α predomina em tecidos reprodutores, como o útero e as glândulas mamárias, estando associado a efeitos proliferativos^[64, 76]. Já o recetor β encontra-se em maior quantidade em tecidos não reprodutores como o osso, o sistema nervoso e o sistema cardiovascular, tendo um importante papel regulador e protetor^[64, 76].

Quando se ligam a estes recetores, os fitoestrogénios podem atuar de duas formas: por via genómica e não genómica^[64]. Na via genómica, quando o fitoestrogénio se liga a um destes recetores, o complexo formado migra para o núcleo e ativa genes regulados por estrogénios, desencadeando respostas que mimetizam o papel do estrogénio endógeno^[64]. Este processo está associado a uma melhoria da densidade óssea e função vascular e à redução dos sintomas vasomotores^[64]. Além das vias nucleares, os fitoestrogénios também podem atuar por vias não genómicas, através de recetores presentes na membrana celular, incluindo o recetor acoplado à proteína G, ativando vias de sinalização intracelular^[64, 76]. A ativação destas vias desencadeia respostas rápidas e efeitos como vasodilatação, neuroprotecção e atividade antioxidante^[64, 76]. Este mecanismo, ao atuar sobre os centros hipotalâmicos responsáveis pela termorregulação, pode ajudar a explicar a melhoria dos afrontamentos e suores noturnos observada em alguns ensaios clínicos^[64, 76].

7. Isoflavonas

De entre as classes de fitoestrogénios faladas anteriormente, as isoflavonas são as que assumem maior relevância, tanto pelo facto de se encontrarem em grande quantidade na dieta humana como pelo seu potencial biológico^[77, 78].

As isoflavonas estão presentes em vários alimentos de origem vegetal, sendo a soja a sua principal fonte^[64, 77, 79]. Podem ser encontradas em produtos como a bebida de soja, tofu, iogurtes de soja e farinha de soja^[64, 77]. Em quantidades menores, estão também presentes no feijão, grão-de-bico, fruta e frutos secos^[64, 77]. O consumo destas substâncias tem vindo a aumentar devido a uma crescente aderência a dietas alimentares de origem vegetal e à utilização da soja e dos seus derivados como base desta dieta^[64, 77, 79].

As principais isoflavonas identificadas nos alimentos são a genisteína, a daidzeína e a gliciteína, compostos cujos efeitos biológicos dependem em grande medida da sua biodisponibilidade e metabolismo intestinal^[64, 78, 79]. Após a sua ingestão, estas moléculas são transformadas pela microbiota intestinal em metabolitos mais ativos, entre os quais o equol, derivado da daidzeína^[64]. Este composto tem demonstrado efeitos benéficos na redução dos afrontamentos, contudo, apenas cerca de 50% das mulheres asiáticas e 25% das não asiáticas, possuem bactérias intestinais capazes de transformar a daidzeína em equol^[64].

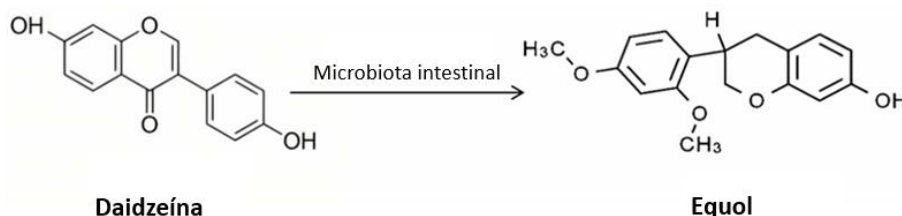


Figura 4: Metabolismo da Daidzeína, adaptada de ^[64]

Entre as isoflavonas, a genisteína destaca-se pela sua afinidade preferencial pelo recetor estrogénio β , exercendo um efeito seletivo e modulador que contribui para o alívio dos sintomas da menopausa e para um perfil de segurança mais favorável, devido ao menor potencial de estimulação dos recetores de estrogénio α , associados à proliferação de tecidos como o útero e as glândulas mamárias^[64].

Esta seletividade de ação, associada ainda à variedade metabólica ajuda a explicar as respostas distintas observadas entre mulheres relativamente à suplementação com isoflavonas^[64].

7.1 Evidências Clínicas

Diversos estudos têm demonstrado que o uso de fitoestrogénios, especialmente as isoflavonas da soja, podem contribuir de forma relevante para o alívio dos sintomas da menopausa e melhoria da qualidade de vida durante a mesma.

A revisão de Gómez-Zorita *et al.*, que reuniu múltiplos ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, confirmou uma diminuição significativa da frequência e intensidade dos afrontamentos, bem como uma melhoria na qualidade de vida das mulheres em estudo^[79]. Os autores referem que os benefícios tendem a surgir após 8 a 12 semanas de utilização contínua, e destacam o bom perfil de segurança deste composto, não se observando alterações endometriais nem aumento do risco de cancro da mama quando utilizado em doses moderadas^[79]. Relativamente ao risco cardiovascular, a revisão aponta para possíveis efeitos protetores, embora com evidência ainda inconclusiva.^[79]

De forma concordante, um ensaio clínico randomizado de *Barnard et al.* avaliou o efeito de uma dieta vegana, pobre em gordura e com consumo diária de 86g de soja cozida sobre os sintomas vasomotores da menopausa, em 84 mulheres pós-menopáusicas com idades compreendidas entre os 40 e os 65 anos, ao longo de 12 semanas.^[80] As participantes foram distribuídas em dois grupos: o grupo experimental, que seguiu a dieta descrita, e o grupo controlo, que manteve a alimentação habitual, participando em apenas algumas sessões de acompanhamento para monitorização de sintomas e peso. Os resultados mostraram uma redução de 88% nos afrontamentos moderados a severos no grupo experimental, comparada com uma redução de apenas 34% no grupo controlo.^[80] No final do estudo, 50% das participantes deixaram de ter afrontamentos, enquanto no grupo controlo não houve alterações e verificaram-se ainda melhorias significativas a nível da qualidade de vida, nomeadamente a nível sexual e físico.^[80]

Relativamente à segurança do consumo de isoflavonas, em 2015, a Autoridade Europeia para a segurança alimentar realizou uma revisão sistemática onde concluiu que não foram observados efeitos adversos ao nível do útero, glândulas mamárias e tiroide em mulheres peri e pós-menopáusicas que consumiram até 150mg por dia de isoflavonas de soja durante 30 meses.^[81] Ainda assim, foi referido que não é possível definir um valor único de referência, dada a variabilidade entre os diferentes suplementos e fontes de isoflavonas.^[81] Assim, recomenda-se que o consumo seja mantido dentro destes valores, privilegiando o acompanhamento clínico e a avaliação do risco, sobretudo em mulheres com antecedentes pessoais ou familiares de cancro da mama.^[81]

Apesar da evidência ser promissora, a heterogeneidade de metodologias e o número limitado de ensaios clínicos de longa duração justificam a necessidade de mais investigação para consolidar as conclusões sobre a eficácia e segurança a longo prazo das isoflavonas.^[79]

8. Conclusão

Em suma, a evidência científica atual apoia a utilização de fitoestrogénios como uma alternativa natural, segura e eficaz para o tratamento dos sintomas associados à menopausa, sobretudo em mulheres que apresentem contraindicações para a terapêutica hormonal.

A realização deste trabalho permitiu-me aprofundar o conhecimento sobre eficácia e segurança dos fitoestrogénios, o que se traduziu numa maior confiança e responsabilidade ao recomendar suplementos com isoflavonas a mulheres na menopausa. Assim, tornou-se mais claro em que situações estes produtos podem ser indicados e a importância do acompanhamento clínico personalizado e informado durante a sua utilização.

Conclusão global

A realização do estágio curricular constituiu um marco determinante na consolidação do meu percurso académico e um impulso no meu crescimento enquanto futura farmacêutica. Este período de seis meses representou a transição entre o ambiente académico e a realidade profissional, permitindo aplicar, de forma prática, alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos e compreender a verdadeira dimensão da profissão farmacêutica na sociedade.

A experiência em farmácia hospitalar, desenvolvida nos hospitais Ružinov e Staré Mesto, em Bratislava, na Eslováquia, proporcionou-me uma experiência enriquecedora num contexto europeu distinto, que contribuiu para o desenvolvimento da minha autonomia e capacidade de adaptação a novas realidades. Ao longo deste período, tive a oportunidade de integrar diferentes departamentos e participar em diversas atividades relacionadas com a preparação, controlo e gestão de medicamentos. Estive envolvida em tarefas como a organização e validação de prescrições, a realização de testes de identificação de substâncias ativas e a preparação de inúmeras formulações tópicas e estéreis. Esta etapa foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional, permitindo-me compreender o papel exigente e multifacetado do farmacêutico hospitalar, consolidando competências técnicas e científicas essenciais para a prática profissional.

A experiência em farmácia comunitária, na Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde, representou uma etapa igualmente enriquecedora e desafiante. O contacto direto e diário com os utentes permitiu-me compreender de forma mais próxima o impacto que o farmacêutico comunitário tem na vida das pessoas e a sua importância como profissional de saúde de primeira linha. A diversidade de atendimentos permitiu-me aprimorar a capacidade de ouvir, compreender e responder de forma adequada às suas necessidades, reforçando a importância da relação de confiança entre o farmacêutico e o utente. Durante este período, participei em diversas atividades relacionadas com a dispensa e aconselhamento de medicamentos, colaborando ainda na medição de parâmetros bioquímicos, na preparação de manipulados e na realização de uma ação de sensibilização no âmbito da promoção da saúde. Estas experiências permitiram-me compreender que a farmácia comunitária é muito mais do que um espaço de dispensa de medicamentos, é um local de proximidade e escuta, onde o farmacêutico tem a possibilidade de influenciar positivamente a saúde e o bem-estar das pessoas.

Concluo este percurso com um profundo sentimento de gratidão por todas as aprendizagens que vivenciei e com a convicção de que cada experiência contribuiu para o meu crescimento enquanto pessoa e enquanto futura farmacêutica. Levo deste estágio muito mais do que apenas o conhecimento científico adquirido. Levo também a empatia, a responsabilidade e vontade de fazer a diferença na vida das pessoas, princípios que quero levar comigo para o futuro.

Bibliografia

1. Univerzitná nemocnica Bratislava. Nemocnica Ružinov [Internet]: 2025. Disponível em: <https://www.unb.sk/nemocnica-ruzinov/>. [Acedido em março 2025]
2. European Commission. Your social security rights in Slovakia 2012. Disponível em: https://employment-social-affairs.ec.europa.eu/policies-and-activities/moving-working-europe/eu-social-security-coordination/your-social-security-rights/slovakia_en. [Acedido em abril de 2025]
3. Univerzitná nemocnica Bratislava. Nemocnica Staré Mesto [Internet]: 2025. Disponível em: <https://www.unb.sk/Nemocnica-Stare-Mesto/>. [Acedido em março 2025]
4. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139(4):431–43. 10.1161/circulationaha.118.035831
5. Schmidt HH, Wixner J, Planté-Bordeneuve V, Muñoz-Beamud F, Lladó L, Gillmore JD, et al. Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1646–57. 10.1111/ajt.17009
6. Dixon S, Kang X, Quan D. Practical Guidance for the Use of Patisiran in the Management of Polyneuropathy in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:973–81. 10.2147/tcrm.S361706
7. Urits I, Swanson D, Swett MC, Patel A, Berardino K, Amgalan A, et al. A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2020;9(2):301–15. 10.1007/s40120-020-00208-1
8. Di Stefano V, Guaraldi P, Romano A, Antonini G, Barilaro A, Briani C, et al. Patisiran in ATTRv amyloidosis with polyneuropathy: "PatisiranItaly" multicenter observational study. *J Neurol*. 2025;272(3):209. 10.1007/s00415-025-12950-3
9. Alnylam Assist. Resources: ONPATTRO Treatment Brochure [Online]: 2025. Disponível em: <https://www.alnylamassist.com/onpattro/resources>. [Acedido em março 2025]
10. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Onpattro. [Date of latest renewal: 04 April 2023].
11. HealthCare EDftQoM. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
12. republiky MzS. Pharmacopoeia Slovaca. 1st ed. Bratislava: HERBA spol. s r. o.; 1997.

13. Schiavone SC, Biancone L, Fiorillo M, Divizia A, Mancone R, Neri B. Colitis-Associated Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: Features and Endoscopic Management. *Cancers (Basel)*. 2025;17(5). 10.3390/cancers17050784
14. Alexandersson B, Hamad Y, Andreasson A, Rubio CA, Ando Y, Tanaka K, et al. High-Definition Chromoendoscopy Superior to High-Definition White-Light Endoscopy in Surveillance of Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2101–7. 10.1016/j.cgh.2020.04.049
15. Takabayashi K, Sugimoto S, Nanki K, Yoshimatsu Y, Kiyohara H, Mikami Y, et al. Characteristics of flat-type ulcerative colitis-associated neoplasia on chromoendoscopic imaging with indigo carmine dye spraying. *Dig Endosc*. 2024;36(4):446–54. 10.1111/den.14628
16. Yang YJ. Current status of image-enhanced endoscopy in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*. 2023;56(5):563–77. 10.5946/ce.2023.070
17. BlueCross BlueShield FEP. FEP Medical Policy Manual: Chromoendoscopy as an Adjunct to Colonoscopy [Internet]: 2025. Disponível em: <https://www.fepblue.org/-/media/PDFs/Medical-Policies/2025/March/Medical-Policies/Remove-and-Replace/20184-Chromoendoscopy-as-an-Adjunct.pdf>. [Acedido em agosto 2025]
18. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Clozapina 25 mg comprimidos [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido em julho de 2025]
19. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Utilização de medicamentos em regime off-label. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+em+regime+off-label/82d9c93d-ed0e-b576-1810-108cfd7bf7b5>. [Acedido em julho de 2025]
20. European Medicines Agency. Off-label use [Online]: 2025. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>. [Acedido em agosto 2025]
21. Afroz O, Garg S, Kumar A, Kathiresan P, Mishra D, Deep R. Sublingual Atropine Administration for Clozapine-Induced Sialorrhea in Bipolar Disorder: A Case Report Highlighting its Efficacy, Safety Concerns and Challenges. *Psychopharmacol Bull*. 2024;54(4):124–30.
22. Saha A, Singh A, Nandan NK, Das S, Somani A. Sublingual use of atropine eye drops for the treatment of clozapine induced sialorrhea. *Ind Psychiatry J*. 2025;34(1):123–5. 10.4103/ipj.ipj_352_24
23. Petkus KD, Noritz G, Glader L. Examining the Role of Sublingual Atropine for the Treatment of Sialorrhea in Patients with Neurodevelopmental Disabilities: A Retrospective Review. *J Clin Med*. 2023;12(16). 10.3390/jcm12165238

24. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Atropocil 10 mg/ml colírio, solução [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido em julho de 2025]
25. Mubaslat O, Fitzpatrick M, McLachlan AJ, Lambert T. Pharmacokinetics and Effects on Saliva Flow of Sublingual and Oral Atropine in Clozapine-Treated and Healthy Adults: An Interventional Cross-Over Study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2022;32(1):17–27. 10.5152/pcp.2022.21221
26. Wang L, Li A, Zhang C, Ding X, Xu H. Sublingual administration of atropine eye drops for treating sialorrhea after stroke: A randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(12):108050. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108050
27. Lusíadas. Regras para manter uma boa higiene dentária infantil [Online]: 2025. Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/blog/criancas/bebes/regras-para-manter-uma-boia-higiene-dentaria-infantil>. [Acedido em agosto 2025]
28. Jones A, Sturrock A, Elliott E, Gussy M, Maidment I, Nelson D, et al. Community pharmacists' perceptions on managing people with oral health problems—A prioritisation survey. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2024;51(5):851–60. <https://doi.org/10.1111/joor.13657>
29. World Health Organization. Oral health [Online]: 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. [Acedido em agosto 2025]
30. Assembly S-fWH. Oral health Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_R5-en.pdf. [Acedido em agosto de 2025]
31. Jain N, Dutt U, Radenkov I, Jain S. WHO's global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation. *Oral Diseases*. 2024;30(2):73–9. <https://doi.org/10.1111/odi.14516>
32. Carvalho M, Almeida IF. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(9). 10.3390/ph15091091
33. INFARMED. Medicamentos manipulados [Online]: 2016. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>. [Acedido em outubro de 2025]
34. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre manipulação de medicamentos [Online]: 2018. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacao_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf. [Acedido em outubro de 2025]
35. Chen Z, Lin M, Huang Z, Zeng L, Huang L, Yu D, et al. Efficacy of chloral hydrate oral solution for sedation in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2643–53. 10.2147/dddt.S201820

36. Chen Z, Qin F, Zeng L, Zhang L. Efficacy and safety of rectal chloral hydrate for pediatric procedural sedation: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(35):e39403. 10.1097/md.00000000000039403
37. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Online]: 2025. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)#:~:text=Cardiovascular%20diseases%20%28CVDs%29%20are%20the%20leading%20cause%20of,85%25%20were%20due%20to%20heart%20attack%20and%20stroke.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Cardiovascular%20diseases%20%28CVDs%29%20are%20the%20leading%20cause%20of,85%25%20were%20due%20to%20heart%20attack%20and%20stroke.) [Acedido em setembro 2025]
38. Brunham LR, Lonn E, Mehta SR. Dyslipidemia and the Current State of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Effect of Lipid Lowering. *Can J Cardiol*. 2024;40(8s):S4–s12. 10.1016/j.cjca.2024.04.017
39. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde - 2023: 2025. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=66625391&PUBLICACOESmodo=2. [Acedido em setembro 2025]
40. Chora JR, Alves AC, Mariano C, Rato Q, Antunes M, Bourbon M. Portuguese Lipid Study (e_LIPID). *J Clin Med*. 2024;13(22). 10.3390/jcm13226965
41. Capuozzo M, Ottaiano A, Cinque C, Farace S, Ferrara F. Cardiovascular risk management beyond statins: review of new therapies available in Italy. *Egypt Heart J*. 2025;77(1):68. 10.1186/s43044-025-00660-0
42. Strikic D, Begic Z, Radman I, Zlopasa F, Mateljc J, Zec I, et al. Reshaping Dyslipidaemia Treatment with Bempedoic Acid-A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025;13(6). 10.3390/biomedicines13061460
43. Yamashita S, Kiyosue A, Fujita H, Yokota D, Nakamura Y, Yasuda S. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Japanese Patients With Hypercholesterolemia - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study (the CLEAR-J Trial). *Circ J*. 2025;89(8):1256–65. 10.1253/circj.CJ-25-0089
44. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

45. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol*. 2024;18(3):e320–e50. 10.1016/j.jacl.2024.04.001

46. Huang JXF, Yousaf A, Moon J, Ahmed R, Uppal K, Pemminati S. Recent Advances in the Management of Dyslipidemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(3):e81034. 10.7759/cureus.81034
47. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. 10.1093/eurheartj/ehz455
48. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto 2017. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto.pdf>. [Acedido em setembro 2025]
49. Guerra B, Recio C, Aranda-Tavío H, Guerra-Rodríguez M, García-Castellano JM, Fernández-Pérez L. The Mevalonate Pathway, a Metabolic Target in Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:626971. 10.3389/fonc.2021.626971
50. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 2024;16(2). 10.3390/pharmaceutics16020214
51. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022;16(4):361–75. 10.1016/j.jacl.2022.05.068
52. INFARMED. Infomed. Pesquisa Avançada - Detalhes do Medicamento: Repatha [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido em outubro de 2025]
53. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2025. 10.1093/eurheartj/ehaf190
54. Banach M, Surma S, Guzik TJ, Penson PE, Blaha MJ, Pinto FJ, et al. Upfront lipid-lowering combination therapy in high cardiovascular risk patients: a route to effective atherosclerotic cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Res*. 2025;121(6):851–9. 10.1093/cvr/cvaf045
55. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Nilemdo 180 mg comprimidos revestidos por película [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido em setembro 2025]
56. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Nustendi 180 mg/10 mg comprimidos revestidos por película [Online]. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido em setembro de 2025]

57. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(11):1022–32. doi:10.1056/NEJMoa1803917

58. INFARMED. Relatório Público De Avaliação : Nilemdo (Ácido Bempedóico) [Online]: 2022. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/%C2%A0Relat%C3%B3rio%20de%20avalia%C3%A7%C3%A3o%20de%20financiamento%20p%C3%BAblico%20do%20medicamento%20Nilemdo%20\(%C3%A1cido%20bemped%C3%B3ico\)/b3e21796-94ec-e083-c4e6-2341ee7fba95](https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/%C2%A0Relat%C3%B3rio%20de%20avalia%C3%A7%C3%A3o%20de%20financiamento%20p%C3%BAblico%20do%20medicamento%20Nilemdo%20(%C3%A1cido%20bemped%C3%B3ico)/b3e21796-94ec-e083-c4e6-2341ee7fba95).

[Acedido em outubro de 2025]

59. World Health Organization. Menopause [Online]: 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause/>. [Acedido em outubro de 2025]

60. Edelweishia M, Christopher A, Theresia E, Angelia V. Review of hormonal replacement therapy options for the treatments of menopausal symptoms. *Korean J Fam Med*. 2025;46(5):299–306. 10.4082/kjfm.25.0039

61. Secção Portuguesa de Menopausa da SPG. Consenso Nacional sobre Menopausa [Online]: 2021. Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>. [Acedido em outubro de 2025]

62. Instituto Nacional de Estatística. Estimativas de população residente em Portugal 2024 [Online]: 2025. Disponível em: https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=707078398&DESTAQUESmodo=2. [Acedido em outubro de 2025]

63. Instituto Nacional de Estatística. Tábuas de Mortalidade em Portugal 2022-2024 [Online]: 2025. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=706999624&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt. [Acedido em outubro de 2025]

64. Hu Y, Hu Y, Li T, Shi R. Beyond Hormone Replacement: Multifaceted Effects of Phytoestrogens for Optimizing Kinesiological and Physiological Adaptations in Postmenopausal Women. *Clin Interv Aging*. 2025;20:1695–711. 10.2147/cia.S539923

65. Gatenby C, Simpson P. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(1):101855. 10.1016/j.beem.2023.101855

66. Strelow B, O'Laughlin D, Anderson T, Cyriac J, Buzzard J, Klindworth A. Menopause Decoded: What's Happening and How to Manage It. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241307460. 10.1177/21501319241307460

67. Neal-Perry G. Overview of Menopause [Online]: 2024. Disponível em: <https://www.healio.com/clinical-guidance/menopause/overview-of-menopause-overview>. [Acedido em outubro 2025]
68. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. 10.1210/clinem/dgaa764
69. Motlani V, Motlani G, Pamnani S, Sahu A, Acharya N. Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus*. 2023;15(12):e51287. 10.7759/cureus.51287
70. Besong C, Philippeaux S, Bham A, Gustinvil N, Castine A, Varrassi G, et al. Managing Menopause: The Evolving Role of Estrogens, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Phytoestrogens in Balancing Hormonal Fluctuations. *Cureus*. 2024;16(9):e70440. 10.7759/cureus.70440
71. INFARMED. Resumo das características do Medicamento. Veoza 45 mg comprimidos revestidos por película [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/veoza-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido em novembro de 2025]
72. Pertynska-Marczewska M, Pertynski T. Non-hormonal pharmacological interventions for managing vasomotor symptoms-how can we help: 2024 landscape. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;302:141–8. 10.1016/j.ejogrb.2024.09.013
73. Mainini G, Ercolano S, De Simone R, Iavarone I, Lizza R, Passaro M. Dietary Supplementation of Myo-Inositol, Cocoa Polyphenols, and Soy Isoflavones Improves Vasomotor Symptoms and Metabolic Profile in Menopausal Women with Metabolic Syndrome: A Retrospective Clinical Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(4). 10.3390/medicina60040598
74. Ullman KE, Diem S, Forte ML, Ensrud K, Sowerby C, Zerzan N, et al. Complementary and Alternative Therapies for Genitourinary Syndrome of Menopause : An Evidence Map. *Ann Intern Med*. 2024;177(10):1389–99. 10.7326/annals-24-00603
75. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 65373, (-)-Secoisolariciresinol. Disponível em : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Secoisolariciresinol>. [Acedido em novembro de 2025].
76. Li Y, Huang F, Qian X, Liu C, Yao Y, Wang Z, et al. Exploring the anti-aging potential of phytoestrogens: focus on molecular mechanisms and menopausal symptom modulation. *Front Nutr*. 2025;12:1651367. 10.3389/fnut.2025.1651367
77. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*. 2023;15(2). 10.3390/nu15020317

78. Chiba T, Tousen Y, Nishijima C, Umegaki K. The Prevalence of Dietary Supplements That Claim Estrogen-like Effects in Japanese Women. *Nutrients*. 2022;14(21). 10.3390/nu14214509
79. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP. Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients*. 2020;12(12). 10.3390/nu12123853
80. Barnard ND, Kahleova H, Holtz DN, Znayenko-Miller T, Sutton M, Holubkov R, et al. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2023;30(1):80–7. 10.1097/gme.0000000000002080
81. Additives EPoF, Food NSat. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal*. 2015;13(10):4246. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4246>

Anexos

Anexo 1: PowerPoint da ação de sensibilização: Importância da higiene oral na infância





O QUE ACONTECE SE NÃO CUIDARMOS BEM DOS NOSSOS DENTINHOS?

- Cáries nos dentes
- Dor e infecções
- Gengivas vermelhas e inchadas
- Mau hálito e perda de dentes



COMO CUIDAR BEM DOS NOSSOS DENTES?

- Escovar os dentes depois das refeições e antes de dormir
- Usar fio dentário, com ajuda de um adulto
- Escovar também a língua
- Usar elixir oral (com indicação do dentista)
- Ir ao dentista pelo menos 2 vezes por ano



COMO ESCOVAR CORRETAMENTE OS NOSSOS DENTINHOS?

QUIZ!!!

VERDADE OU MENTIRA?

QUIZ!!! VERDADE OU MENTIRA?

Devemos escovar os dentes logo depois de acordar e antes de dormir.

✓ Verdadeiro!

Só precisamos de escovar os dentes uma vez por dia.

✗ Falso!

Quanto mais pasta de dentes usarmos, mais limpos ficam os dentes.

✗ Falso!

QUIZ!!! VERDADE OU MENTIRA?

Os doces e refrigerantes podem causar cáries.

✓ Verdadeiro!

Não faz mal dormir sem escovar os dentes de vez em quando.

✗ Falso!

O fio dentário e o elixir servem só para adultos.

✗ Falso!

QUIZ!!! VERDADE OU MENTIRA?

A pasta de dentes deve ter flúor para proteger os dentes.

✓ Verdadeiro!

A língua também precisa de ser escovada..

✓ Verdadeiro!

Devemos trocar a escova de dentes só uma vez por ano.

✗ Falso!





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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