U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Farmácia Comunitária – Areal

**Luís Manuel de Almeida Pereira**

M

2021-2022

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

# Relatório de Estágio Curricular

**Luís Manuel de Almeida Pereira**

**Farmácia Areal**

Janeiro de 2022 a julho de 2022

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

Orientadora: Professora Doutora Lucília Ataíde Saraiva
Monitora Farmácia comunitária: Dra. Isabel Alexandra Costa

Julho de 2022

## 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 autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 20 de julho de 2022

Luís Manuel de Almeida Pereira

## Agradecimentos

Terminar uma formação superior é uma etapa marcante no percurso de qualquer sujeito. No meu caso, assume particular importância, porque corresponde ao culminar de um projeto que se iniciou no ano de 2017. Lembro-me, nessa altura, de contactar com jovens estudantes do curso, numa mostra formativa promovida pela Universidade do Porto e de ficar rendido aos argumentos, conhecimentos e paixão transmitidos por esses estudantes relativamente a esta belíssima área que é as ciências farmacêuticas. Nesse momento, dissiparam-se as minhas dúvidas e foi esse o caminho pelo qual decidi optar… e bem!

Porquê perguntar-se-ão? Porque tive a oportunidade de aprender muito durantes estes cincos anos; de adquirir uma postura e uma atitude científica na forma como os assuntos devem ser abordados; pela amplitude dos conhecimentos, posso assumir que estou preparado para investir em diversos domínios; porque cresci como estudante como pessoa e, até, como cidadão e, finalmente, porque concretizo o meu desejo de me formar em ciências farmacêuticas. O percurso que escolhi construir nem sempre foi fácil. Vivi momentos difíceis, que testaram a minha resiliência e a minha paixão por esta área. No entanto, neste emaranhado de situações e de emoções não posso deixar de agradecer a algumas pessoas que foram determinantes, cada um com a sua função e estilo de apoio.

**A todos os docentes** que tive a oportunidade de conhecer nestes cinco anos e que muito me ensinaram, destacando em particular, e, nesta fase final, a **Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva**, orientadora do meu estágio curricular pelas sugestões que me foi disponibilizando, de forma constante e assertiva, contribuindo para a reflexão sobre as temáticas propostas.

À Diretora Técnica da Farmácia Areal **Dra. Isabel Alexandra Silva Costa** que me deu a oportunidade de conhecer, durante seis meses, o significado da palavra "farmacêutico". Aos colegas Rui Babo, João Costa, Cristiana Rainho, Cristiana Oliveira e Ana Fidalgo por todo o conhecimento que partilharam comigo durante este período e por me moldarem, cada um à sua maneira, na arte de ser um bom farmacêutico.

A todos os **meus amigos** que me ajudaram, uns, de forma mais direta na labuta do dia a dia de um estudante universitário e, outros, porque estão e vão estar sempre presentes na minha vida. Destaco em especial a Cláudia Morais, a Catarina Amaral, o Pedro Reis, o Pedro Oliveira e o Luís Azevedo.

À **Daniela** (muito, muito especialmente) que deu um pouco de si para me auxiliar nesta caminhada de cinco anos. Deu significado à palavra presente e, por isso, serei sempre grato.

À **minha família** (avós, padrinhos e primos) por facilitarem a chegada a bom porto com os melhores dos conselhos. Um bem-haja a vocês pelo reforço positivo em todos os momentos da minha formação. Por último **aos meus pais e à minha irmã** a quem dedico este trabalho. Vocês são parte deste produto final, como são parte de tudo o que sou.

E, como lema final condutor da minha futura vida profissional cito de memória *Max Depree:* **"Não nos podemos tornar o que queremos permanecendo o que somos"**.

## Resumo

O estágio profissionalizante, do 2º semestre, do 5º ano, faz parte integrante do Mestrado em Ciências Farmacêuticas e é uma etapa indispensável para a formação destes futuros profissionais de saúde, concetualizada enquanto componente integradora de conhecimentos e que pretende, simultaneamente, facilitar a incorporação na atividade profissional. Assim, neste relatório, procura-se evidenciar as aprendizagens adquiridas durante a formação académica, incluindo as vivências em ambiente profissional, e a sua aplicabilidade à realidade do contexto de estágio.

Descreve-se, neste documento, três momentos: breve descrição do local de estágio (facilitando a compreensão da escolha de algumas das atividades); abordagem das atividades realizadas no estágio (manipulação de produtos, serviço de preparação individualizada de medicação) e o papel das terapias farmacológicas isoladas ou combinadas no tratamento da depressão, obesidade e impacto da COVID-19 na saúde dos utentes.

A manipulação de produtos deve ser do conhecimento de um mestre em Ciências Farmacêuticas. Neste sentido, serão analisadas, duas preparações: a preparação de uma pomada que requer um produto descontinuado, o creme Carena, e cuja substituição foi possível através da utilização da pomada *Mitosyl*; e a preparação de uma solução saturada de etanol com ácido bórico e que envolve a análise das características de solubilidade do ácido bórico em etanol, utilizada como tratamento de uma infeção do canal auditivo.

Adicionalmente, o serviço de preparação individualizada de medicação (PIM) é analisado em função dos seus benefícios para os utentes (casos de aliteracia na saúde e de (auto)gestão dos fármacos).

Durantes os três anos de pandemia da COVID-19, as pessoas foram obrigadas a alterar os seus hábitos e comportamentos com impacto na saúde, quer pública quer individual. Os sucessivos confinamentos motivaram a adoção de diferentes estilos de vida, afetando negativamente a saúde física e psicológica e a infeção com este vírus deixou um rasto de consequências. Daí a pertinência da escolha destas temáticas pela sua importância e atualidade: os efeitos a nível da saúde mental, o tratamento do excesso de peso e, por último, o benefício da implementação de suplementos no tratamento de doentes pós infeção SARS-CoV-2.

Associa-se a microbiota intestinal e o desempenho do cérebro. Embora o número de estudos disponíveis desta associação benéfica seja limitado, existe a informação que a modulação, direta e indireta, da atividade cerebral pela microbiota intestinal aumenta os efeitos dos antidepressivos, o que poderá indiciar o interesse da relação da terapia combinada para o tratamento da depressão.

No tratamento da obesidade, os produtos naturais poderão ter um papel revelante: estuda-se a combinação da capacidade da modulação hipotalâmica do apetite, a estimulação hormonal e os efeitos metabólicos.

Por último será feita uma análise do benefício da implementação de suplementos que contenham magnésio e zinco num doente com COVID-19.

# Índice Geral

**Parte I - Secção A ..... 1**

Contextualização do Estágio Curricular ..... 1

Cronograma ..... 2

Atividade 1 ..... 4

Atividade 2 ..... 6

Atividade 3 ..... 8

**Parte II ..... 9**

Tema 1: Benefício da associação de probióticos do género *Lactobacillus* com antidepressivos ..... 9

Tema 2: Análise das propriedades de produtos naturais como parte integrante de um manipulado ..... 16

Tema 3: Benefício da suplementação com magnésio e zinco em pacientes diagnosticados com covid-19 ..... 23

**Conclusão final ..... 30**

**Referências ..... 33**

**Anexos ..... 39**

# Índice de ilustrações

## Tabelas

**Tabela 1** – Cronograma com as atividades desenvolvidas durante o estágio ..... 2

## Figuras

**Figura 1 –** Representação da tendência crescente do consumo de antidepressivos em países europeus ..... 9
**Figura 2 –** Representação esquemática da ativação do eixo HPA e a sua associação com a microbiota intestinal ..... 12
**Figura 3 –** Mecanismos responsáveis pela regulação da inflamação ..... 13
**Figura 4 –** Estrutura química do P57AS3 ..... 17
**Figura 5 –** O excesso de macronutrientes, proveniente de um aporte calórico exacerbado, está na base da obesidade ..... 20
**Figura 6 –** Análise da variação de peso durante as 8 semanas ..... 21
**Figura 7 –** Consumo de alimento em função das semanas de ambos os grupos, experimental e controlo ..... 21
**Figura 8 –** Representação do processo de estimulação, por parte do MA, da atividade da SIRT1 ..... 22
**Figura 9 –** Clivagem da Proteína Spike do SARS-CoV-2 ..... 24
**Figura 10** – Biossíntese de Vitamina D ..... 26
**Figura 11 –** Atividade do zinco ao nível da imunidade inata ..... 28

## Lista de Abreviaturas

**ACTH** – Hormona Adrenocorticotrópica

**AGCC** – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

**ALT** – Aminotransferase da alanina

**AMPK** – AMP Activated Protein Kinase

**AST** – Aminotransferase do aspartato

**AP** – Aquaporinas

**BDNF** – *Brain Derived Neutrotropic Factor*

**CCK** – Colecistocinina

**CCKAR** – Recetor A da Colecistocinina

**CCKBR** – Recetor B da Colecistocinina

**CRH** – Corticotrofina

**CRP** – Proteína C Reativa

**DDD** – Doses Diárias Definidas

**ECF** – Extrato de *Caramulla fimbriata*

**GABA** – *Gamma Aminobutyric Acid*

**GLP-1** – Glucagon Like Peptide 1

**HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**HCV** – Vírus da Hepatite C

**HPA** – *Hypothalamus Pituitary Adrenal*

**HSL** – *Hormone Sensitive Lipase*

**ID** – Indolamina-2,3-dioxigenase

**IL** – Interleucina

**MA** – *Madecassoside*

**MAO-A** – Monoamina Oxidase A

**MGBA** – *Microbiota Gut Brain Axis*

**MNSRM** – Medicamentos não sujeitos a Receita Médica

**NADPH** – *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

**NK** – *Natural Killer*

**PIM** – Preparação Individualizada de Medicação

**PPAR-γ** – *Peroxissome Proliferator-Activated Receptor γ*

**SA** – Senósido A

**SB** – Senósido B

**SIRT1** – Sirtuína 1

**SNE** – Sistema Nervoso Entérico

**SOD** – Super Óxido Dismutase

**TJ** – *Tight Junctions*

**TNF-α** – *Tumor Necrosis Factor α*

**5-HT** – Hidroxitriptofano

# Parte I - Secção A

## Contextualização do Estágio Curricular

No período final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto tive a oportunidade de realizar, em contexto de estágio curricular, a formação profissionalizante, na Farmácia Areal em S. João de Ver que decorreu entre 10 de janeiro e 9 de julho de 2022. A experiência de estágio de 6 meses contribuiu, de forma significativa, para a minha formação académica, pessoal e social e para o desempenho de tarefas indispensáveis à atividade de um farmacêutico.

S. João de Ver é uma freguesia do concelho de Santa Maria da Feira, distrito de Aveiro, com uma área aproximada de 15,37 $km^2$. Esta pequena área geográfica alberga uma população total de 11.029 indivíduos distribuídos, de forma quase equitativa, pelos dois géneros, masculino e feminino. Em termos percentuais, nesta freguesia habitam 5353 homens (48,54%) e 5676 mulheres (51,46%) (1).

Em termos de distribuição etária, a freguesia, destaca-se por ter uma população maioritariamente adulta (25-64 anos). O segundo grupo mais representativo é constituído por indivíduos com idade superior aos 65 anos (1).

É importante salientar que apenas 3900 pessoas, da totalidade da população desta freguesia, completaram o atual ensino obrigatório (12º ano). Conclui-se então que existe uma percentagem significativa da população com um nível de escolaridade baixo, exigindo dos profissionais de saúde da farmácia e da região, de uma forma geral, um cuidado adicional na forma como devem transmitir determinadas informações (1).

Em termos socioeconómicos, S. João de Ver tem uma forte ligação à indústria com especial destaque para a indústria corticeira. Muitos dos seus habitantes mais antigos trabalharam ou estiveram associados a este setor secundário. Como tal, denota-se uma grande incidência de problemas do foro pulmonar causados pelas poeiras da cortiça.

A localização da farmácia é bastante favorável para os seus habitantes uma vez que se encontra adjacente a uma das principais estradas da região. O acesso é fácil, o que funciona a favor dos utentes com mobilidade reduzida.

A farmácia funciona todos os dias da semana regendo-se por um regime rotativo entre os seus colaboradores. A equipa é constituída por 6 elementos dos quais, quatro, são formados em ciências farmacêuticas e 2 têm formação superior de técnico/a de farmácia.

A farmácia disponibiliza vários serviços essenciais ao bem-estar da população. Os serviços mais recorrentes são a medição de tensões, de triglicerídeos, da glicemia e dos níveis de ácido úrico. A população tem, ainda, ao seu dispor, por marcação, consultas especializadas de nutrição e, devido ao período pandémico que atravessamos, serviço de testes rápidos de antigénio de covid (Trag).

## Cronograma

**Tabela 1** – Cronograma com as atividades desenvolvidas durante o estágio

| | Janeiro | Fevereiro | Março | Abril | Maio | Junho | Julho |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Registo de Testes Antigénio** | | | | | | | |
| **Visualização da Receção de Encomendas** | | | | | | | |
| **Receção Acompanhada de Encomendas** | | | | | | | |
| **Receção Autónoma de Encomendas** | | | | | | | |
| **Controlo de Datas de Validade** | | | | | | | |
| **Controlo de Produtos sem Rotação** | | | | | | | |
| **Preparação da Recolha Valormed** | | | | | | | |
| **Preparação Individualizada de Medicação** | | | | | | | |
| **Determinação de parâmetros biológicos** | | | | | | | |
| **Visualização da Faturação** | | | | | | | |
| **Realização da Faturação com Acompanhamento** | | | | | | | |
| **Preparação Acompanhada de Manipulados** | | | | | | | |
| **Preparação de Manipulados com Revisão "teórica" do Processo** | | | | | | | |
| **Preparação Autónoma de Manipulados** | | | | | | | |
| **Visualização de Atendimentos** | | | | | | | |
| **Atendimento Acompanhado** | | | | | | | |
| **Atendimento Sem Aconselhamento** | | | | | | | |
| **Atendimento Autónomo** | | | | | | | |

Durante os 6 meses de estágio foram realizadas diversas e diferentes atividades que se encontram representadas no cronograma acima apresentado (Tabela 1). As atividades podem ser organizadas da seguinte forma: encomendas de medicamentos; controle da sua validade; atendimento às solicitações dos utentes; registo de testes antigénio SARS-CoV-2.

Numa fase inicial, e compreensivelmente, as tarefas realizadas foram sempre supervisionadas pelos colaboradores da farmácia e, em particular, pela diretora técnica. Neste período, a adaptação à realidade da farmácia comunitária passou por uma vertente de observação direta dos atendimentos realizados pelos profissionais. A exceção a este procedimento ocorreu nos processos de registo de testes de antigénio para o SARS-CoV-2, na determinação de parâmetros biológicos e na preparação individualizada de medicação que, após uma explicação, me foi atribuída total autonomia para a sua realização. Noutras atividades que, supostamente, requerem mais conhecimentos e mais experiência na área, o nível de autonomia foi menor, pelo que o período de adaptação foi maior.

Pelas características, quer do atendimento ao público em geral, quer da população que a Farmácia Areal serve, o período inicial de estágio (mês de janeiro) funcionou como fase de integração e de aprendizagem. Foram realizados muitos atendimentos ao balcão e ao telefone, numa intervenção secundária e indireta, assumindo o papel de observador "sombra". Esta fase, todavia, foi essencial porque permitiu-me observar o *modus operandi* de outros que têm experiência de lidar com situações, umas de difícil resposta científica e/ou técnica e, outras, de desafio às competências de relacionamento interpessoal e de assertividade emocional e social.

Este período permitiu-me tomar consciência das minhas falhas pessoais, em termos de conhecimento dos medicamentos disponíveis no mercado, das suas características, do preço, do interesse da população e do efeito da publicidade nos media.

Posteriormente, tive a possibilidade de experienciar um papel mais ativo no atendimento ao balcão, embora com acompanhamento próximo e permanente da tutora de estágio. Destaca-se o papel positivo que esta estratégia teve na minha formação. Esta oportunidade consolidou a autoconfiança profissional que é, do meu ponto de vista, essencial para abordar a heterogeneidade de utentes que procuram uma resposta junto dos farmacêuticos. E nos locais de menor dimensão, como é o caso de S. João de Vêr, é evidente a função essencial destes profissionais da saúde, enquanto figuras de referência e suporte.

O contacto com os primeiros aconselhamentos farmacêuticos é uma experiência inolvidável: a necessidade de compreender e de associar de forma rápida, integrada e interdisciplinar a informação disponibilizada e a resposta pretendida pelo utente, é impactante e coloca o farmacêutico num papel de grande responsabilidade perante o outro, a sociedade e a consciência cívica.

As atividades de *backoffice* foram realizadas, maioritariamente, de forma autónoma. Depois de um período inicial de adaptação ao sistema eletrónico da farmácia, os procedimentos revelaram-se simples e automáticos.

Destaco no estágio a realização da PIM como fulcral na minha formação. Durante seis meses fui responsável pela preparação e logística de pagamentos. A confiança depositada nas minhas capacidades permitiu o desenvolvimento de duas componentes indispensáveis na atividade farmacêutica: responsabilidade e conhecimento farmacológico.

## Atividade 1

**Título:** Substituição de um produto descontinuado na formulação de um manipulado.

**Contextualização:** Na tarefa de atendimento ao público, fomos confrontados com um pedido de um utente que, por indicação médica, pretendia adquirir uma pomada cuja constituição incluía um produto descontinuado.

**Desenvolvimento/Intervenção:** A forma e fórmula farmacêuticas requisitadas pelo médico para este utente correspondiam a uma pomada constituída por 100g de creme *Carena* e 25 comprimidos de *Nitromint* 0,5 g. O utente já tinha utilizado esta pomada anteriormente, pelo que se tratava da repetição de um procedimento farmacêutico de preparação de manipulados. Contudo, um dos componentes da fórmula, o creme *Carena*, deixou de ser produzido. Por esse motivo, houve necessidade de encontrar um substituinte equivalente ao componente em falta.

Passamos a descrever as fases que envolveram este procedimento de substituição do componente da pomada *Carena*.

Em primeiro lugar, como é usual, procurou-se conhecer a constituição da pomada *Carena*. A pomada em questão é classificada como um medicamento não sujeito a receita médica utilizado no tratamento de queimaduras de 1º grau, frieiras, feridas superficiais e dermatites de contacto. Em termos de aspeto, caracteriza-se como uma pomada de cor amarela, untuosa (2). Do ponto de vista da sua constituição, esta pomada apresenta duas substâncias ativas: óleo de fígado de bacalhau e óxido de zinco, em concentrações de 200 mg/g e 270 mg/g, respetivamente. Apresenta ainda como excipientes: essência de geraniol (óleo de rosas), salicilato de metilo, butil-hidroxianisol (E320), vaselina branca, lanolina e água purificada (2).

Em segundo lugar, analisamos o valor económico do produto. Esta variável é fundamental na resposta ao pedido do utente uma vez que, face à indisponibilidade do produto anteriormente adquirido, o diferencial de valor não deveria ser muito significativo. A finalidade era encontrar uma pomada cuja constituição contivesse ambas as substâncias ativas, óleo de fígado de bacalhau e óxido de zinco, garantindo a eficácia e o bem-estar ao utente.

Com esse intuito, recorremos às funcionalidades do sistema Sifarma "*Sif2000*", utilizando o motor de busca do sistema para encontrar pomadas que fossem utilizadas com o mesmo intuito da pomada *Carena*.

Inicialmente, a procura foi realizada por categorias. Inserimos de forma isolada, os *queries* "feridas", "queimaduras", "dermatites" e "fraldas". Relativamente aos três primeiros termos a pesquisa não apresentou resultados. Contudo para "fraldas" gerou dois resultados: "muda da fralda" e "fraldas e pensos". Na categoria da muda da fralda, encontrámos produtos associados a feridas de contacto causadas por fraldas que, aparentemente, correspondiam ao nosso objetivo. A variedade de produtos exibidos exigiu limitar as opções apenas a pomadas: pomada protetora *Mitosyl*, de 65 e 145 gramas, a pomada *Bepanthen Baby* e a pomada *Halibut Muda Fraldas*.

O *Bepanthen* apresenta como excipientes a DL-pantolactona, o fenoxietanol, o amphisol K (hexadecil hidrogenofosfato de potássio), o álcool cetílico, o álcool estearílico, a lanolina, o miristato de isopropilo, o propilenoglicol, a água purificada e o hidróxido de potássio (para ajuste do pH). A substância ativa é o dexpantenol (50 mg/g). Pela análise dos constituintes é evidente que o *Bepanthen* tem uma constituição bastante distinta do

*Carena*. Sendo assim, esta opção foi descartada, com base no pressuposto de que, para os resultados serem positivos, terá de existir uma constituição aproximada dos componentes ativos das pomadas (3).

Por outro lado, o *Halibut Muda Fraldas* é uma pomada constituída por palmitato de retinol, colecalciferol, Dragosan (isoestearato de sorbitano + óleo de rícino hidrogenado + ceresina + cera de abelha), óleo de girassol, vaselina líquida, talco, macrogolglicerol hidroxiestearato, butil-hidroxianisol (E320), água purificada, sulfato de magnésio hepta-hidratado, sorbitol líquido (não cristalizável), glicerol, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), butil-hidroxitolueno (E321). Adicionalmente, é uma pomada que apresenta como substâncias ativas o óxido de zinco e óleo de fígado de bacalhau (4). Esta pomada tem as mesmas substâncias ativas e alguns excipientes distintos que não apresentavam interações com a substância ativa (nitroglicerina), mas que não estavam incluídos na formulação inicial. Por esse motivo, considerámos a possibilidade de avaliar a terceira e última opção.

Recorrendo então à constituição do *Mitosyl* compreendeu-se que esta seria a opção mais viável. Isto é, a sua constituição era quase sobreponível ao produto utilizado na formulação inicial. Esta pomada inclui-se na categoria dos medicamentos não sujeitos a receita médica e é utilizada para o tratamento e prevenção de dermatites de contacto causadas por fraldas. Consiste numa mistura de óleo de fígado de bacalhau a 0,5%, óxido de zinco a 27% e contém como excipientes, tocoferol, óleo de semente de girassol, vaselina, lanolina, parafina líquida, aromatizantes (geraniol, linalol, citronelol, citral) e BHT (di-terc-butil metil fenol) como antioxidante.

**Conclusão:** Evidentemente, existiam algumas diferenças entre ambas as pomadas. Contudo, estas diferenças não justificariam uma inadaptabilidade do *Mitosyl* como substituinte. A presença de BHT não altera, significativamente, as propriedades do produto final, sendo um antioxidante de baixo custo utilizado há muito tempo na indústria cosmética e farmacêutica (5)**.** Adicionalmente, não existe qualquer tipo de interação registada entre o metilsalicilato e a nitroglicerina.

A presente atividade contribuiu para perceber que a capacidade de adaptação, no exercício da função de farmacêutico, é fundamental. A limitação imposta pela falta de um produto não deve, em momento algum, ser vista como impossibilidade para o utente. Por esse motivo, a necessidade de encontrar uma solução rápida e adequada para este problema permitiu compreender que, perante as ferramentas que temos disponíveis, podemos modular o nosso atendimento para ir de encontro às necessidades do utente. Neste caso, a substituição de um produto por outro permitiu ao utente dar continuidade ao seu tratamento sem quaisquer limitações.

## Atividade 2

**Título:** Sugestão a um utente de implementação do serviço de preparação individualizada da medicação (PIM).

**Contextualização:** No atendimento direto ao público, fomos confrontados com a preocupação de um cliente que reportou que um familiar tinha sérias dificuldades na gestão da medicação e que o seu cuidador também se sentia confuso nesta tarefa. É uma das principais funções do farmacêutico contribuir para a utilização correta, efetiva e segura do medicamento, pelo que a execução desta atividade se assume como uma tarefa muito relevante (6).

**Desenvolvimento/Intervenção:** O envelhecimento da população apresenta implicações ao nível dos cuidados de saúde e da utilização de fármacos, sendo que os indivíduos mais idosos tendem a apresentar um leque mais amplo de doenças crónicas. Consequentemente, estes indivíduos dependem de farmacoterapias mais complexas, com inúmeras medicações, nas quais o risco de potenciais interações é exacerbado (7).

A farmacoterapia só será eficaz se for administrada uma dose adequada de um fármaco num período específico (8). Do ponto de vista da saúde individual e pública, os erros e riscos neste âmbito são muito significativos, pelo que não podem ser ignorados. Por incapacidades relacionadas, frequentemente, com o nível de literacia de saúde da população ou por fragilidades individuais que impedem a toma da medicação de forma consciente, controlada e adequada, foram desenvolvidos sistemas para aumentar a adesão terapêutica dos quais se destaca a PIM.

O nosso utente verbalizou insegurança e desconforto no controlo da medicação em função de dois fatores: a quantidade de fármacos e os horários diferenciados das diferentes tomas. A solução habitual de colocação das diferentes posologias, nas caixas dos medicamentos, não pareceu adequada a esta realidade, pelo que se avançou com a sugestão do serviço de preparação individualizada da medicação.

"A PIM consiste na utilização de caixas dispensadoras (ou alvéolos em fitas ou discos de alvéolos) que permitem ao farmacêutico fazer a organização da medicação do utente com o intuito de auxiliar o utente a gerir melhor a sua medicação" (6).

Explicámos ao utente em que consistia este tipo de serviço fornecido pela farmácia, os seus benefícios e os custos associados. Tentámos ainda esclarecer a vantagem inerente à facilitação no processo de medicação ao cargo do cuidador.

Face aos argumentados apresentados, o utente considerou tratar-se de uma sugestão muito positiva, tendo autorizado a adoção deste procedimento de acompanhamento farmacêutico.

Para dar andamento ao processo, foram requeridas prescrições e documentos oficiais e autenticados que mencionassem qual a medicação atual de modo a facilitar a avaliação da melhor estratégia a adotar.

Desta consulta, resultou a necessidade de preparar um documento resumo que pudesse ser utilizado de forma interna, que fosse do conhecimento de toda a equipa técnica, e que contivesse a informação imprescindível para a preparação individualizada da medicação (anexo 1). Este documento foi preparado para poder ser entregue ao próprio utente de forma a facilitar as diferentes administrações medicamentosas.

Na utilização da PIM, está prevista no dispositivo, apenas "formas farmacêuticas unitárias sólidas como cápsulas, cápsulas de libertação modificada, comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, comprimidos de libertação

modificada, comprimidos gastrorresistentes". Os fármacos que não estão de acordo com estas caraterísticas são identificados com o título "medicamentos fora do blister" (6).

No caso específico deste utente, três medicamentos não correspondiam a nenhuma destas formas farmacêuticas previstas no dispositivo: o colecalciferol (solução oral), o brometo de tiotrópio (pó para inalação) e a combinação de budenosida com formoterol (pó para inalação).

Para que não ficassem quaisquer dúvidas que estes medicamentos não estariam englobados neste procedimento, foram identificados com o título "medicamentos fora do blister", com a indicação de quais eram e a sua posologia: [*Legofer*, 3 gotas em água ao pequeno-almoço + *Spiriva*, 2 "puffs" antes do jantar e *Symbicort*, 1 inalação antes do pequeno-almoço].

Ficou acordado com o utente o dia do mês da recolha da caixa dispensadora, como indicado na norma geral da PIM, permitindo, desta forma, uma organização interna dos serviços da farmácia para que, por um lado, o cliente não corresse o risco de não ter o material pronto atempadamente ou, por outro lado, de o kit ser preparado antecipadamente com o inconveniente de uma exposição prolongada dos medicamentos às condições externas ao invólucro.

Assim, na véspera do dia acordado, o dispositivo foi organizado. Após acondicionamento da respetiva medicação em cada invólucro, priorizando as boas práticas de preparação, realizou-se uma recontagem das unidades e dupla verificação, comparando as informações contidas na ficha criada na farmácia e a informação que nos foi entregue pelo utente. Todo o conteúdo informativo foi armazenado numa capa e etiquetado com o nome do cliente. Todos os medicamentos excedentes foram acondicionados num local resguardado e distante de toda a restante medicação da farmácia.

**Conclusão:** Diversos estudos demonstraram que 50% de consequências de erros de medicação seriam evitáveis. Desse modo, a atividade desenvolvida, centra, do nosso ponto de vista, a atenção no papel que o farmacêutico pode ter na sociedade. A obtenção de um historial clínico congruente, a validação das intervenções e o delineamento de um plano robusto são passos fundamentais que foram tidos em conta aquando desta abordagem (9).

Os riscos associados a uma terapia pouco regrada salientaram a importância do nosso papel como farmacêuticos. A nossa disponibilidade e aconselhamento, como linha primária dos serviços de saúde, ofereceram a este utente um mecanismo eficaz para contornar as adversidades farmacológicas que podiam, de outra forma, ser a causa de problemas de saúde (7).

Esta experiência pessoal revestiu-se de um sentimento de dever cumprido no sentido de que, no papel de farmacêutico, pude contribuir para uma mudança na forma como se responde a uma necessidade concreta e específica de um utente, assegurando a qualidade de prestação de um serviço de saúde.

## Atividade 3

**Título:** Preparação de um manipulado de álcool absoluto a 70º saturado com ácido bórico.

**Contextualização:** Aquando de um atendimento foi-nos entregue uma requisição médica para a preparação de um manipulado destinado ao tratamento de uma infeção do canal auditivo. A receita indicava a necessidade de preparar uma solução saturada de etanol a 70º com ácido bórico.

**Desenvolvimento/Intervenção:** O ácido bórico é utilizado, com alguma regularidade, como agente tópico no tratamento de infeções do canal externo ao nível auditivo (10).

Por solução saturada, entende-se uma solução na qual o soluto, neste caso o ácido bórico, se encontra solubilizado na maior concentração possível. Era necessário preparar uma solução na qual fosse impossível, em condições de pressão e temperatura normais, dissolver uma quantidade adicional de ácido bórico. Para este efeito, era essencial conhecer quais as características de solubilidade do ácido bórico em etanol.

O ácido bórico encontra-se disponível sobre a forma de um pó branco com o número de registo CAS 10043-35-3. Recorrendo às informações disponíveis para este produto, sabe-se que a sua solubilidade em etanol é de 94,4 g/L (11). No entanto, um litro não era a quantidade necessária para o utente. Por esse motivo, a quantidade suficiente para preparar a solução com um volume final de 30 ml foi de 2,832 g de ácido bórico. Como a solubilidade se encontra estipulada para os 25º C a preparação foi realizada em condições assépticas, à temperatura ambiente. Foram pesados os 2,832 gramas de ácido bórico em balança analítica, mediram-se os 30 ml de etanol a 70º utilizando uma proveta e ambos os componentes foram misturados até dissolução total do ácido bórico. O produto final foi filtrado e devidamente acondicionado num frasco escuro de tampa inviolável com conta gotas para facilitar a aplicação, por indicação do médico, de três a quatro gotas na parte externa do ouvido.

**Conclusão:** A utilização do ácido bórico para o tratamento da otite surge como forma de evitar o uso extensivo de antibióticos que podem culminar em resistências bacterianas preocupantes. Estudos realizados, em sujeitos diagnosticados com otite, demonstraram não existir ototoxicidade associada à administração de soluções de ácido bórico em álcool a 70º quando não existia lesão no tímpano. A concentração de aproximadamente 10% de ácido bórico parece adequada tendo em conta que, nestas concentrações, as soluções de ácido bórico apresentam atividade bacteriostática e bactericida (12).

A manipulação dos produtos permitiu colmatar a necessidade de um tratamento não usual. A produção deste manipulado, a pedido médico, permitiu colocar em prática o conhecimento das diferentes substâncias ativas, adquirido durante a formação académica, para benefício do utente.

# Parte II

## Tema 1: Benefício da associação de probióticos do género *Lactobacillus* com antidepressivos

### Introdução

As doenças do foro psicológico são as doenças não letais com maior impacto a nível mundial. O conjunto de patologias psiquiátricas representa, na sua totalidade, no presente século, um grande desafio para a saúde pública e para os sistemas de saúde. Estima-se que a depressão ultrapassará a doença cardíaca, como a patologia com maior impacto a nível global (13). No caso específico de Portugal, verifica-se a prevalência mais elevada de patologias psiquiátricas da Europa (14).

Os dados da *Organization of Economic Cooperation and Development*, apresentados na figura 1, demonstraram, em 2015, que Portugal era o terceiro país com maior volume de vendas de antidepressivos, com uma percentagem de 3,7% em relação ao total das vendas de fármacos. Apesar da necessidade de implementação destas terapêuticas é importante salientar, que a sua prescrição deveria implicar, em todos os casos, uma análise cuidada do utente (14).

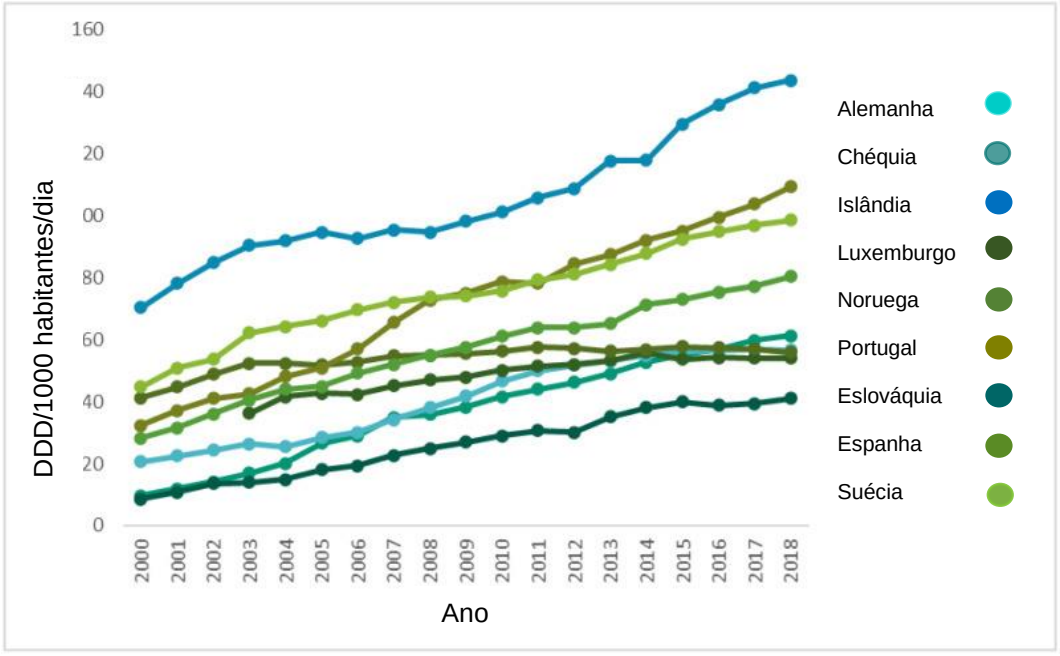



**Figura 1 –** Representação da tendência crescente do consumo de antidepressivos em países europeus. No ano de 2000 Portugal não apresentava mais do que 20 doses diárias definidas (DDD) por 1000 habitantes por dia. Por outro lado, em 2018 este consumo era 5,5 vezes superior. Adaptado de (14).

Um antidepressivo é prescrito com o intuito de reverter a forma negativa como a depressão afeta a maneira de estar e pensar. Contudo, nem sempre a implementação farmacológica é bem-sucedida. Isto é, frequentemente, os utentes que recorrem a esta terapêutica, demonstram ser resistentes aos efeitos da medicação. O tratamento implementado é adequado, em teoria, mas na prática revela-se ineficaz (15).

Por esse motivo, a necessidade de adaptar as terapêuticas antidepressivas, para colmatar a resistência verificada em alguns pacientes, encorajou a procura de alternativas viáveis e, acima de tudo, seguras. Dessa forma, assistimos, no decorrer da última década, a um crescente interesse no benefício da associação entre uma microbiota intestinal saudável e a homeostasia cerebral (16).

Conhecemos hoje as vantagens associadas a uma flora intestinal equilibrada privilegiando, em todo o caso, a presença de bactérias comensais em detrimento das patogénicas. O organismo humano contém, proporcionalmente, cem vezes mais microrganismos ($10^{14}$) do que células. Da totalidade destes microrganismos, a grande maioria pertence aos filos Firmicutes, Bacterioidetes, Actinobacteria e Proteobacteria (13; 17).

É evidente, pela elevada representatividade dos microrganismos no nosso organismo, que estes seres desempenham uma função fundamental na saúde humana, em particular na saúde intestinal. A robustez desta associação suscitou o interesse na possibilidade de transpor esta informação para outras funções, como a regulação da atividade cerebral. Dessa forma, a presente atividade procura evidenciar os resultados científicos que estabelecem uma relação benéfica entre microbiota intestinal e o cérebro.

## Comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro

As primeiras observações científicas que correlacionaram as alterações da fisiologia intestinal com o estado humoral, só surgiram nos meados do século XX (18).

A comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro parece, de certa forma, irrealista pela inexistência de uma conexão direta entre ambos os componentes. Por esse motivo, durante muitos anos, foi difícil descrever uma possível ligação entre si e de que forma a mesma poderia ser benéfica.

O *Microbiota Gut Brain Axis* (*MGBA*) pode ser definido como o conjunto das estruturas anatómicas que permitem a ocorrência do processo comunicativo "interdomínio" entre a microbiota intestinal e o cérebro. A ramificação aferente do nervo vago é um dos principais condutores neuronais entre o trato gastrointestinal e o cérebro. Apesar de não existirem provas concretas de um efeito direto do nervo vago na microbiota intestinal, este parece ser capaz de detetar sinais microbianos sobre a forma de metabolitos (18).

Contudo, o processo comunicativo é evidenciado pelas alterações ao nível psicológico motivadas por uma desregulação intestinal (disbiose), inclusive em patologias como a depressão e a ansiedade crónica (17).

Estas interações beneficiam, maioritariamente, da presença, em maior número, de microrganismos como *Faecalibacterium, Bifidobacterium, Lactobacillus e Dialister* e em menor número de bactérias dos géneros Clostridium, *Streptococcus, Klebsiella, Oscillibacter, Allistipes, Eggerthella, Holdemania, Gelria, Turicibacter, Paraprevotella*,e *Anaerofilum* (13).

## Depressão: Como se caracteriza

De uma forma geral, a depressão é abordada como um problema proveniente da depleção de monoaminas. Contudo, esta hipótese não parece ser suficiente para explicar a depressão como patologia (19). A explicação mais adequada para a origem fisiopatológica da depressão advém da interação multifatorial, culminando, frequentemente, na ativação inflamatória a nível periférico e central. A severidade da inflamação serve, inclusive, como um fator de previsão da severidade dos sintomas e da própria eficácia do tratamento. Por esse motivo, é comum observar, em pacientes diagnosticados com depressão, uma alteração dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o *Tumor Necrosis Factor* - α (TNF-α) (20).

Ao nível cerebral, a inflamação provém, essencialmente, da ação de células da microglia e dos mastócitos. A microglia, conjunto de macrófagos residentes no sistema nervoso central (SNC), representa 0,5 a 16,6% das células presentes no cérebro. Estas células são células reativas que funcionam em resposta a um estímulo. Quando ativadas apresentam a capacidade de alterar a sua conformação, o seu estado funcional e a sua proliferação (20). A presença de um processo inflamatório crónico resulta na ativação, a longo prazo, da microglia e, consequentemente, na libertação contínua de mediadores pró-inflamatórios. A inflamação persistente gerada pela libertação prolongada destes produtos, perpetua o ciclo inflamatório induzindo uma ativação exacerbada da microglia (21).

Por outro lado, os mastócitos, células imunes inatas densamente granuladas, parecem, à semelhança do que ocorre com a microglia, estar exacerbadamente ativos em doentes com depressão. Este mecanismo é coerente com a elevada incidência de depressão em doentes diagnosticados com mastocitose (proliferação exacerbada de mastócitos) (22).

## Probióticos

O termo probiótico surgiu, pela primeira vez, em 1974 e tem evoluído para o conceito atualmente conhecido. Consensualmente, os probióticos podem ser definidos como o conjunto de microrganismos vivos não patogénicos que, quando consumidos em quantidade adequada, conferem um benefício à saúde humana (23). A realização de estudos no sentido de elucidar os mecanismos através dos quais os probióticos atuam contribuiu para o aumento do seu consumo. Atualmente, os probióticos são um dos suplementos com maior procura no mercado, especialmente em patologias gastrointestinais. Todavia, alguns estudos indicam que a sua implementação poderá ser benéfica em patologias como a depressão (23).

Os principais microrganismos utilizados, em contexto de farmácia, pertencem aos géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus* e em termos de espécies destacam-se *Streptococcus thermophilus* e *Escherichia coli*. Apesar do benefício inerente à sua utilização, os modos de atuação dos diferentes géneros de microrganismos são claramente distintos. Desta forma, nem todos os géneros de bactérias serão capazes de modular a atividade cerebral contribuindo para a saúde mental. Por esse motivo, é importante conhecer as vantagens da utilização de um tipo de microrganismo ao invés de outro (24).

A administração de um probiótico estimula uma colonização seletiva do epitélio intestinal (25). O epitélio intestinal constitui uma barreira complexa que permite a passagem de nutrientes, eletrólitos e água do lúmen para a circulação. Apesar da sua permeabilidade, funciona como um filtro à passagem de substâncias patogénicas. Em períodos de stress, verifica-se um aumento da permeabilidade do epitélio permitindo o movimento facilitado de

endotoxinas para o exterior. A exteriorização das endotoxinas provoca uma inflamação de baixo nível característica de patologias como a depressão (24).

O sistema nervoso entérico (SNE) é responsável pela produção de uma grande parte das moléculas que atuam diretamente no cérebro. No entanto, estas moléculas não são exclusivas deste local. A harmonia entre o local de colonização, o intestino, e a microbiota intestinal é responsável pela produção de grandes quantidades de substâncias modificadoras do estado metabólico cerebral. A relação simbiótica entre estas duas componentes permite que sejam produzidas substâncias como os neurotransmissores (aminas biogénicas, acetilcolina e ácido-γ-aminobutírico [GABA]), os ácidos gordos de cadeia curta, o triptofano e os seus metabolitos, os ácidos biliares, a colina e os seus metabolitos, o lactato e algumas vitaminas (24).

A resposta física, psicológica e emocional ao stress produzida pelo ser humano acontece através do eixo *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA), um dos componentes principais do *MGBA*. Este eixo envolve três estruturas principais distintas: o hipotálamo, a glândula pituitária e a glândula adrenal. Por norma, durante um momento de stress, existe um estímulo que induz a libertação da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) que, por sua vez, estimula a libertação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Este processo provoca a libertação para a corrente sanguínea de glucocorticoides, como o cortisol, através do córtex adrenal (26). Em situações de stress contínuo, o cortisol é incapaz de induzir um processo de *feedback* negativo no eixo HPA, induzindo hipercortisolismo. Representado na figura 2, encontramos o efeito produzido pelo excesso de glucocorticoide, em resposta ao stress, com a consequente inibição da atividade imunológica, resultando na inflamação generalizada, mau estar psicológico e perda de funções cognitivas (27).

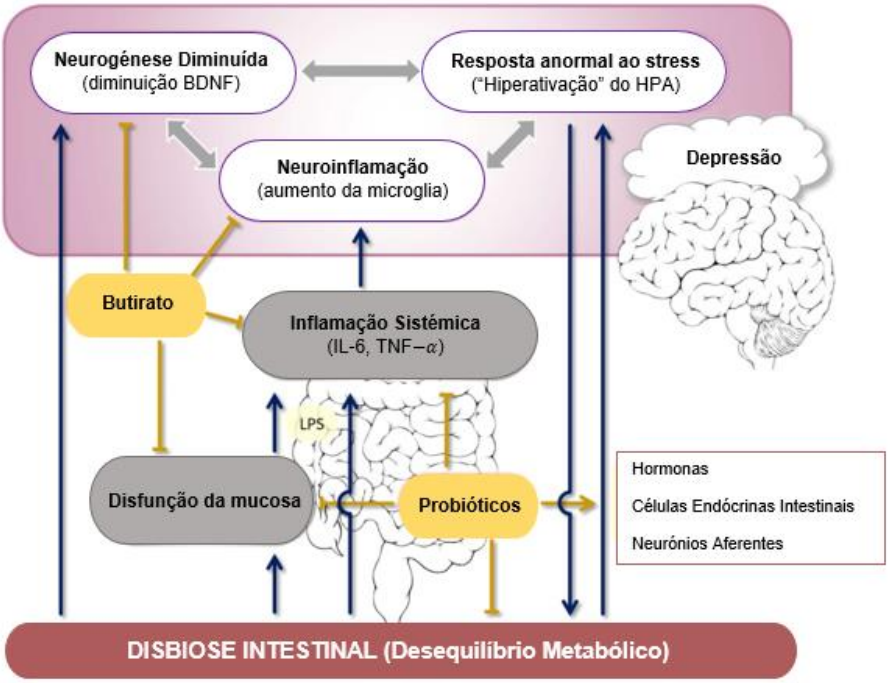



**Figura 2 –** Representação esquemática da ativação do eixo HPA e a sua associação com a microbiota intestinal. O desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose) pode induzir a ativação do eixo HPA. Bactérias como *Lactobacillus* demonstraram ser capazes de atenuar a produção de cortisol em resposta ao stress pela produção de produtos como o butirato. Retirado de (26).

De uma forma geral, os efeitos anti-inflamatórios dos probióticos foram observados, diretamente, pela diminuição da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias ou, de forma indireta, através da supressão da via da quinurenina. Por outro lado, os probióticos parecem aumentar os níveis de neurotransmissores previamente implicados na etiologia da depressão (26).

## Regulação da via de degradação do triptofano (Via da quinurenina)

A ativação imunitária com a produção de agentes inflamatórios é, frequentemente, associada à depressão. As citocinas pró-inflamatórias são formadas na periferia (externamente ao SNC) induzindo um desequilíbrio na capacidade regulatória e sinalizadora do cérebro, no que toca à vertente comportamental e emocional (19).

Os níveis elevados de IL-6 e TNF-α, característicos da depressão, afetam, diretamente, a permeabilidade intestinal. A exteriorização de produtos inflamatórios e tóxicos facilita a desregulação do eixo MGBA. Isto é, os agentes inflamatórios em circulação podem induzir a conversão de triptofano em quinurenina através da ativação da via da quinurenina, mais especificamente da indolamina-2,3-dioxigenase (ID), representada na figura 3. Esta via de degradação, de uma forma geral, é pouco representativa (5-10%). Contudo, após ativação imunológica torna-se quantitativamente mais ativa. Por esse motivo, quando existe ativação generalizada imunológica, pela presença de mediadores inflamatórios, o triptofano é transformado em N´- formilquinurenina pela ID (28).

A síntese de serotonina ocorre tanto ao nível periférico, através das células neuronais do intestino, como ao nível central pelos neurónios presentes no tronco cerebral. A síntese deste composto é feita, exclusivamente, através do triptofano. Uma vez no SNC, o triptofano é hidroxilado a 5-hidroxitriptofano (5-HT) pela hidroxilase do triptofano. Posteriormente, o 5-HT é descarboxilado a serotonina (5-hidroxitriptamina) (29). Por sua vez, a serotonina apresenta a capacidade de modular o humor, a perceção, os mecanismos de recompensa e a memória. Os neurónios serotoninérgicos, presentes no tronco cerebral, enviam projeções que terminam de forma organizada no córtex cerebral. Isto é, a serotonina apresenta um comportamento pleiotrópico (30). Concluindo, a serotonina manifesta um papel indispensável na regulação comportamental e, por conseguinte, na manutenção da saúde mental.

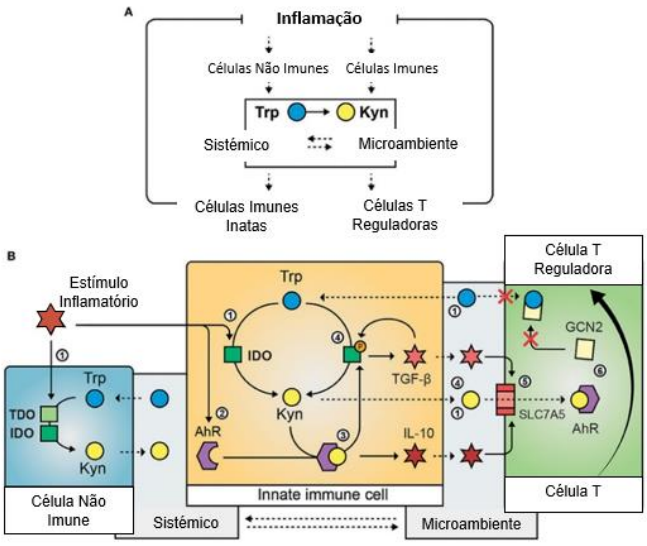



**Figura 3 –** (A) Representação esquemática da transformação de triptofano em quinurenina. (B) Via de ativação da quinurenina. Os processos inflamatórios da depressão provocam a degeneração do triptofano. A inflamação ativa a ID em células imunes e não imunes que transforma o triptofano em quinurenina causando uma desregulação do humor. Retirado de (31).

A administração de forma parametrizada de probióticos do género *Lactobacillus* demonstrou ser capaz de estimular a recolonização intestinal, por *Lactobacillus*, e de reverter a alteração do peróxido de hidrogénio microbial, envolvido na inibição da atividade da ID. Isto é, a implementação destes microrganismos induziria uma diminuição do metabolismo do triptofano. O aumento da concentração de triptofano permitiria aumentar a disponibilidade deste componente e, por conseguinte, a produção de serotonina, essencial à regulação do humor, seria superior (32).

Por outro lado, a administração de bactérias deste género parece estimular a produção de histamina que, por sua vez, suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias. Ambos os mecanismos diminuem a atividade da ID, aumentando a concentração disponível de triptofano no organismo (32).

O 5-HTP, a dopamina e o GABA são três dos principais neurotransmissores implicados na fisiopatologia da depressão. Estes compostos são produzidos, maioritariamente, no cérebro. No entanto, a sua produção também é possível no intestino com a intervenção metabólica dos microrganismos. A atividade destas substâncias é essencial para a regulação da homeostasia da rede neuronal. A alteração destes parâmetros está associada a várias patologias psiquiátricas como é o caso da depressão. A produção destes compostos, ao nível intestinal, parece ter influência direta ao nível cerebral através do nervo vago. A administração de probióticos do género *Lactobacillus* provoca uma estimulação da produção do 5-HTP e do fator de regulação *brain derived neutrotropic factor* (BDNF) (32).

Outro dos mecanismos associados à patologia da depressão é a desregulação do sistema de recompensa. A dopamina é a catecolamina responsável pela regulação do comportamento motivado por uma recompensa. A atividade desta molécula ocorre através da via dopaminérgica mesolímbica. A produção da dopamina acontece na substância negra e na área ventral do córtex cerebral. Os neurónios dopaminérgicos projetam-se através de várias áreas do cérebro formando a via nigroestriatal. Esta via controla a função motora, mas também se encontra intimamente ligada com o sistema de recompensa cognitiva (33). Por esse motivo, os estímulos mais prazerosos induzem a libertação de dopamina ao nível do núcleo *accumbens*, conferindo uma sensação de bem-estar psicológico. A microbiota intestinal desempenha um papel de mediador na função social do cérebro. Os microrganismos, como *Lactobacillus*, são capazes de produzir metabolitos moduladores da atividade mesolímbica (34).

Estes microrganismos podem induzir ou levar a cabo a produção de dopamina. Por outro lado, são capazes de diminuir a atividade da monoamina oxidase A (MAO-A), responsável pela degradação da dopamina (31).

## Modulação GABAérgica

Os neurónios GABAérgicos representam 20 a 40% de todos os neurónios consoante a região do cérebro. A atividade destes neurónios é fundamental para o equilíbrio e funcionamento da neurotransmissão excitatória (35).

O stress, frequentemente apresentado como um fator preponderante do desenvolvimento da depressão, é um fator ativador do eixo HPA. Como referido previamente, a estimulação deste sistema induz a libertação de glucocorticoides, como o cortisol. O ciclo vicioso induzido pela libertação do cortisol que culmina com a produção de fatores inflamatórios envolve, diretamente, o eixo MGBA. A ativação da componente hormonal do MGBA (HPA) pode ser exacerbada pela presença contínua de um estímulo, neste caso, o stress. A dessensibilização provocada pela estimulação contínua poderá ser normalizada pelo aumento dos níveis de cortisol. A administração

de espécies de bactérias do género *Lactobacillus* apresentou efeitos positivos em modelos animais através da regulação da quantidade de recetores GABAérgicos e pelo aumento dos níveis de GABA (32).

Os estudos em modelos animais, principalmente murganhos, demonstraram uma associação positiva entre a administração de probióticos e a modulação do tipo de resposta químico-emocional a uma situação de stress e ansiedade. O GABA, principal inibidor do SNC, regula as suas funções através de recetores ionotrópicos constituídos por várias subunidades, como o $GABA_A$, e por recetores, constituídos por duas subunidades, acoplados à proteína G ($GABA_B$). Um dos organismos capaz de melhorar o humor e diminuir os sintomas de ansiedade é *Lactobacillus rhamnosum* (JB-1). Este microrganismo demonstrou, *in vivo*, ser capaz de modular a resposta inflamatória, inibindo a ativação da IL-8 pelo TNF-α, nas células do cólon. Por outro lado, permite estimular a libertação de células T reguladoras, diminuindo o processo inflamatório (36).

## Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC) produzidos por *Lactobacillus*

É cientificamente consensual que, sobre condições anaeróbicas, os hidratos de carbono obtidos a partir da dieta são fermentados, pela microbiota intestinal, originando ácidos gordos de cadeia curta (22). Os AGCC são ácidos monocarboxílicos com uma extensão máxima de seis carbonos que funcionam como fonte energética. Contudo, a sua função como fator de neuroproteção e neuromodulação tem vindo a afirmar-se na comunidade científica (37).

Os AGCC são a principal fonte de carbono, para a flora intestinal, oriunda da dieta. A sua produção é extremamente variável dependendo, simultaneamente, da constituição do microbioma do hospedeiro e da quantidade individual de microrganismos que o constitui (38).

Um estudo realizado *in vitro*, com um modelo intestinal humano, demonstrou que uma suspensão de probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Enterococcus faecium* era capaz, após um período de 3 semanas, de colonizar o lúmen e a mucosa intestinal mais especificamente, do cólon. A colonização, por sua vez, induziu um aumento da produção de lactato. O lactato disponível em maiores concentrações estimulou o desenvolvimento de bactérias capazes de metabolizar o lactato. Assim, a metabolização do lactato, originou a produção de AGCC como o butirato, o acetato e o propionato (38).

Os AGCC em circulação, como os produzidos pelos organismos acima referidos, são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica auxiliados por transportadores de monocarboxilato. Uma vez em contacto com as células da glia e os neurónios, os AGCC parecem influenciar positivamente a fisiologia cerebral e o comportamento. A regulação da expressão da hidroxilase da tirosina, responsável pelo passo limitante da produção da dopamina, noradrenalina e adrenalina aparenta funcionar como um estimulante da atividade cerebral (37). O desenvolvimento do sistema nervoso é modulado pelo estabelecimento de conexões neuronais. Como os AGCC demonstraram, in *vitro* e *in vivo*, ser capazes de induzir mudanças morfológicas e funcionais na microglia, a sua produção por géneros bacterianos, dos quais se destaca *Lactobacillus*, promove um estado homeostático a nível cerebral (38).

Por outro lado, os AGCC podem funcionar como moduladores da capacidade de expressão genética, de forma independente da alteração do DNA. Este fenómeno denomina-se de epigenética. Os mecanismos epigenéticos

como a metilação do DNA e a alteração das histonas e dos ácidos ribonucleicos não codificantes induzem alterações que podem inibir ou induzir a expressão genética (32).

Atualmente, conhecemos que a microbiota intestinal exerce os seus efeitos epigenéticos pela capacidade, através da produção de metabolitos, de inibir de forma direta ou indireta as enzimas implicadas nos mecanismos epigenéticos. O butirato é um inibidor da desacetilase das histonas. A alteração dos títulos de histonas acetiladas, acompanhado de um aumento da atividade da desacetilase das histonas, foi observada em modelos animais com depressão induzida por stress. Uma vez que o butirato é um dos inibidores mais potentes da desacetilase das histonas, a administração de *Lactobacillus*, capaz da sua produção, poderá ser eficaz na redução de sintomas depressivos aumentando a acetilação das histonas ao nível do hipocampo (32).

### Conclusão

Temos assistido a um aumento do número de estudos que procuram evidenciar as causas fisiopatológicas da depressão. A componente multifatorial associada a esta patologia parece dificultar o processo de definição da vertente mais adequada para abordar o seu tratamento. Contudo, a interação entre microbiota intestinal e depressão, através do MGBA, parece ter despertado o interesse da comunidade científica.

As diferentes frentes de tratamento possíveis, direta ou indiretamente, pela modulação da microbiota intestinal são uma possibilidade futura a analisar. Fatores como a segurança estabelecida de algumas espécies bacterianas, como é o caso de *Lactobacillus*, parece ser preponderante na possibilidade de implementar este microrganismo como farmacologia complementar adequada à depressão. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos inerentes à sua atuação e, por conseguinte, globalizar a sua utilização como neuromodulador na depressão e noutras patologias a nível cerebral.

## Tema 2: Análise das propriedades de produtos naturais como parte integrante de um manipulado

### Introdução

A obesidade é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema global de saúde caracterizado por um excesso de tecido adiposo (39).

Em Portugal, os resultados publicados, após a realização do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, demonstraram, no ano de 2015, que cerca de dois terços da população residente, com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos, era classificada como tendo excesso de peso ou como obesa. Em termos percentuais, o excesso de peso verificava-se em 39,1% da população, enquanto a obesidade se verificava em, apenas, 28,6%. Comparativamente aos dados dos anos compreendidos entre 2003 e 2005, percebemos que, apesar da prevalência de excesso de peso se manter inalterada, a de obesidade duplicou (40).

A obesidade é uma das causas de doenças crónicas severas como patologias cardiovasculares, hepáticas e diabetes do tipo 2 (39). Como tal, este problema deveria ser abordado numa perspetiva preventiva. Contudo, este processo

nem sempre é fácil. A modificação do estilo de vida, apesar de essencial, apresenta pouca aderência. Isto é, a implementação de mudanças como a prática de exercício físico e a introdução de uma dieta saudável verificam-se extremamente complicadas para alguns indivíduos. Por esse motivo, são muitas vezes sugeridos fármacos e suplementos capazes de influenciar o catabolismo.

Os primeiros fármacos produzidos para combater a elevada taxa de obesidade baseavam-se na feniletilamina. Este composto é a base estrutural da noradrenalina e da dopamina. Estes tipos de fármacos provocam variadíssimos efeitos adversos pela sua intervenção em processos simpaticomiméticos como o sistema de recompensa e a atividade motora (41). Por esse motivo, e de forma a auxiliar a perda de peso, surgiu uma procura crescente de fitoquímicos bioativos e seguros que pudessem ser implementados, reduzindo o aumento de peso motivado pela ingestão de calorias. Vários compostos e os seus extratos, são indicados como potenciais candidatos a exercer um efeito benéfico na perda de peso. Contudo, a segurança e eficácia clínica destes suplementos poderá não estar comprovada. Dessa forma, e após termos observado uma crescente procura por manipulados contendo estes produtos, optámos por analisar a bibliografia existente sobre o benefício da implementação dos mesmos (42).

Apesar da grande variedade de manipulados para fins de perda de peso, a grande maioria apresenta na sua composição, em termos de produtos oriundos de plantas, os seguintes compostos: *Hoodia gordonii*, *Caramulla fimbriata*, *Curcuma angustifolia*, *Cynara scolymus* e *Centella asiatica*. De forma a perceber os efeitos e potenciais benefícios da implementação de cada um destes compostos foi feita uma análise individual da sua ação, abaixo apresentada.

### *Hoodia Gordonii*

*Hoodia gordonii* é a nomenclatura científica atribuída a uma espécie de planta conhecida como chapéu de *Bushman*. Usualmente, esta planta é consumida sobre a forma de suplementos em pó, chá e barras energéticas com o objetivo de reduzir o apetite (43).

O chapéu de *Bushman* é conhecido por, na sua constituição, apresentar uma quantidade significativa de cardioglicosídeos. Os cardioglicosídeos são fitoquímicos que consistem, estruturalmente, na associação de uma aglicona (estruturalmente relacionada com as hormonas esteróides) com um ou mais monossacarídeos (44).

A utilização destas moléculas, é amplamente conhecida pelo seu efeito ao nível da contratilidade do miocárdio. Contudo, o principal composto associado à redução do apetite é o glicosídeo P57AS3, comumente referido como P57. O P57 é um glicosídeo esteróide cuja estrutura química encontra-se representada na figura 4 (43).

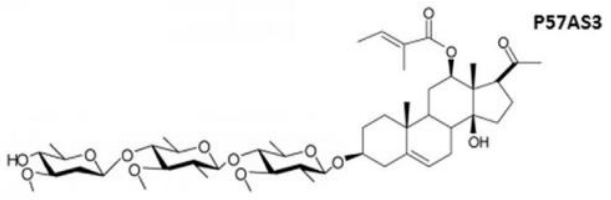



**Figura 4 –** Estrutura química do P57AS3. Retirado e adaptado de (43)

O P57 demonstrou, quando injetado numa concentração de 0,4 a 40 nmol em 0,4 µL de dimetilsufóxido (DMSO), um solvente polar, ser capaz de diminuir o consumo calórico em ratos. A administração em concentrações elevadas de P57 parece induzir o aumento da produção hipotalâmica de ATP. A estimulação da produção de ATP no hipotálamo pode ativar, diretamente, um sensor energético provocando uma alteração metabólica e, por conseguinte, uma diminuição do apetite. Contudo, o mecanismo exato pelo qual esta ação ocorre não foi elucidado (43).

Por outro lado, o P57 estimula a libertação de colecistocinina (CCK) no intestino. A CCK é uma hormona que atua na fase final da digestão (43). Esta molécula exerce as suas funções através de recetores específicos denominados recetor A da colecistocinina (CCKAR) e recetor B da colecistocinina (CCKBR). O CCKAR existe, maioritariamente, no trato gastrointestinal, enquanto o CCKBR distribui-se, fundamentalmente, pelo cérebro. As principais funções da CCK são a inibição do esvaziamento gástrico e da secreção gástrica. Adicionalmente, a CCK é responsável pela estimulação da vesícula biliar bem como da contratilidade intestinal. Pelo conjunto das suas ações, a CCK é considerada uma molécula anorexígena (45).

Apesar dos seus efeitos, o P57 apresenta uma biodisponibilidade muito baixa. Quando administrado por via intravenosa, o glicosídeo apresenta concentrações elevadas nos rins, fígado e cérebro. No entanto, o composto é distribuído e eliminado num período de 4 horas. Possui um efeito quase imediato, mas pouco duradouro. Por outro lado, a administração oral de doses idênticas, gera uma concentração de P57 mais elevada ao nível do fígado, dos rins e do intestino, sem quantidades detetáveis no cérebro (43).

O único estudo realizado no ser humano envolveu, durante um período de 15 dias, a participação de um grupo de mulheres com excesso de peso. As participantes foram divididas em dois grupos distintos, o grupo controlo (sem suplementação) e o grupo experimental (suplementado com 1110 mg de extrato de *Hoodia*, duas vezes ao dia). A implementação de uma dose diária, distribuída por duas tomas, de 2220 mg de extrato de *Hoodia*, gerou alguns efeitos adversos como náusea, émese e alteração da sensibilidade tópica. Em termos da eficácia na diminuição do apetite, o grupo experimental apresentou uma redução do aporte calórico de 24%, comparativamente com 18% no grupo controlo. A diminuição do aporte calórico, no grupo experimental, foi explicada devido à falta de diversidade dos alimentos implementados na dieta, durante o período do estudo. Por esse motivo, a falta de variabilidade dos alimentos utilizados poderá ter aproximado os resultados de ambos os grupos (43).

A avaliação da toxicidade, realizada em roedores, associada ao consumo de *Hoodia*, demonstrou, que em doses superiores a 350 mg/kg, poderiam verificar-se efeitos indesejados como a perda de massa corporal, mortalidade aumentada e edema abdominal (43). Contudo, esta análise não é preocupante para a implementação no ser humano visto que, para se verificarem estes efeitos num adulto com 75 kg, caso a toxicidade fosse igual à verificada em modelos animais, teriam de ser administrados 26,250 kg de extrato de *Hoodia gordonii*.

### Slimaluma ou Extrato de *Caramulla fimbriata*

A slimaluma, nome científico *Caralluma fimbriata*, é uma espécie de cato comestível utilizado como um supressor do apetite e hidratante. O extrato de *Caralluma fimbriata* (ECF) pode atuar por vários mecanismos. Acredita-se que a diminuição do consumo calórico, estimulado pela administração do ECF, poderá advir de uma estimulação hipotalâmica onde alguns glicosídeos são capazes de atuar (semelhante ao que ocorre com o P57). Por outro lado, o

ECF induz uma diminuição da síntese da grelina no estômago e, por conseguinte, do neuropéptido-Y, no hipotálamo (46).

A grelina é o único péptido, do trato gastrointestinal, identificado como tendo propriedades orexígenas (estimulante do apetite). A sua concentração aumenta, significativamente, na fase pré-prandial e diminui, rapidamente, após uma refeição. Como tal, a grelina é vista como a molécula responsável pela regulação, a curto prazo, do consumo de comida e, a longo prazo, da massa corporal. No núcleo arqueado (porção mediobasal do hipotálamo), mais especificamente ao nível dos neurónios que contêm grelina, existe a emissão de fibras eferentes para os neurónios que contêm o neuropéptido-Y. A interação entre os neurónios permite a libertação da grelina (47). Uma vez que o ECF provoca uma diminuição da síntese da grelina, os neurónios apresentam menor capacidade de induzir a libertação de péptidos orexígenos culminando numa sensação de menor apetite.

### *Cassia angustifolia*

O sene, conhecido na comunidade científica como *Cassia angustifolia*, é frequentemente utilizado como fonte de senósidos. Estes compostos apresentam-se como uma classe natural de derivados da antraquinona, utilizados pelo seu efeito laxante. Os principais componentes com ação purgativa são o senósido A (SA) e B (SB) (48).

Os senósidos, no intestino, são transformados em reína antrona. A antrona provoca a inibição das contrações proximais do cólon induzindo uma redução do tempo de passagem do conteúdo luminal no cólon distal. Como complemento da ação mecânica, o SA parece diminuir a expressão, no cólon, das aquaporinas (AP). As AP são proteínas membranares responsáveis pela regulação do transporte de água entre células. Dessa forma, a prevenção da passagem de água, mediada pela inibição das AP pelos senósidos, do lúmen para o epitélio, induz a defecação (48).

Por outro lado, o SA parece reestabelecer a secreção do glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). O GLP-1 é libertado pelo trato gastrointestinal, em resposta ao consumo de alimentos. O GLP-1 é considerado uma incretina. Isto é, funciona como um estimulante da libertação de insulina, concomitantemente, com a inibição da libertação do glucagon pelo pâncreas (49).

Os recetores para o GLP-1 encontram-se em várias regiões do cérebro, mas, em particular, no núcleo arqueado do hipotálamo. Após libertado, o GLP-1 difunde-se através da lâmina basal e estimula os neurónios sensoriais aferentes, que ativam o núcleo solitário no bolbo raquidiano, conferindo uma sensação de saciedade (50).

Como alguns estudos indicam que o efeito do GLP-1 poderá estar alterado em indivíduos obesos, inclusive em indivíduos com tolerância inalterada à glucose, a implementação dos senósidos pode ser benéfica para conferir uma sensação de saciedade (mediada pelo GLP-1) (49).

### Alcachofra (*Cynara scolymus*)

Os extratos de *Cynara scolymus* obtidos a partir de elementos distintos da planta da alcachofra, incluindo folhas, frutos e raízes, foram utilizados, durante longos períodos, pelo seu potencial hepatoprotetor e lipolítico. As suas propriedades advêm da constituição da alcachofra destacando-se os flavonóides. Por esse motivo, as farmacopeias aprovaram o seu uso como estimulante hepático e do apetite (51).

Apesar dos benefícios associados à sua utilização, a alcachofra não apresenta potencial como alternativa para a perda de peso. Contudo, a sua inserção na fórmula tem como intuito reverter, o máximo possível, o microambiente inflamatório verificado em doentes obesos. Um indivíduo obeso apresenta um crescimento irregular do tecido adiposo que resulta em alterações metabólicas extensas esquematizadas na figura 5. Como consequência desse desenvolvimento tecidular anormal, verifica-se uma maior dificuldade de irrigação tecidular, culminando em hipoxia (oxigenação abaixo do limiar necessário). A hipoxia é um motivador da necrose tecidular e infiltração macrofágica, exacerbando a libertação de fatores pró-inflamatórios (52).

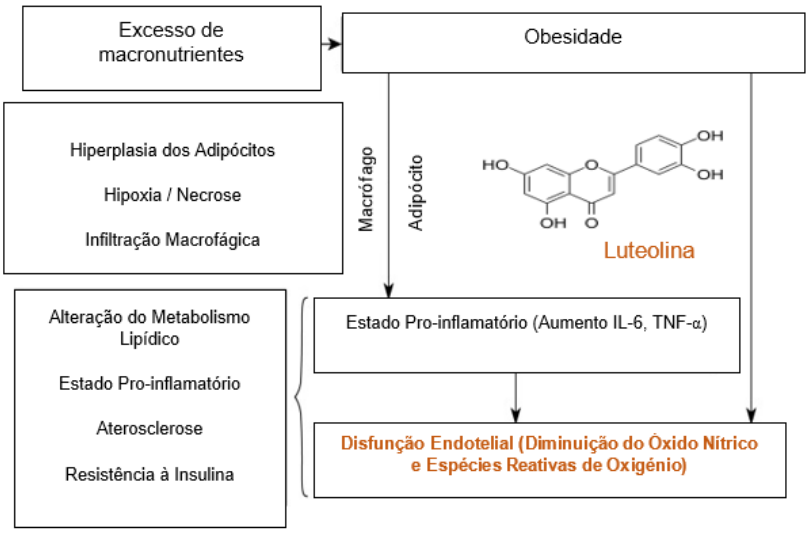



**Figura 5 –** O excesso de macronutrientes, proveniente de um aporte calórico exacerbado, está na base da obesidade. O crescimento dos adipócitos (hipertrofia) induz hipoxia que, por sua vez estimula o processo necrótico com infiltração macrofágica. A invasão do tecido adiposo pelos macrófagos provoca a ativação de vias inflamatórias, estimulando o desenvolvimento de um ambiente, inflamatório localizado, caracterizado pelo aumento de espécies reativas de oxigénio. Adaptado de (52).

A implementação, como suplemento, do extrato de alcachofra induz, de forma dependente da concentração, a inibição do stress oxidativo em neutrófilos. Os flavonóides, em especial a luteolina, são responsáveis por esta função (representada na figura 5). Estes compostos atuam como dadores protónicos (atividade redutora) e agentes quelantes de metais. Isto é, captam as espécies reativas de oxigénio e transformam-nas em radicais menos agressivos. A utilização, pelo nosso organismo, dos compostos da alcachofra impede que os antioxidantes naturais do Homem, como a glutationa, a vitamina C e E, sejam utilizados (51).

Dessa forma, a alcachofra é utilizada para diminuir os níveis inflamatórios no tecido adiposo, contribuindo para uma regulação mais segura do peso.

### *Centella asiatica*

A *Centella asiatica*, comumente referida como pegaga ou centela, é uma planta medicinal chinesa que tem sido estudada pela variedade de compostos que apresenta, inclusive em contexto de perda de peso. A sua utilização parece ser eficaz na reversão do nível lipídico aumentado em indivíduos obesos, bem como na redução de citocinas pró-inflamatórias nos adipócitos**.** Um dos compostos mais estudados da pegaga é o *madecassoside* (MA), uma saponina triterpénica pentacíclica (53). Um estudo realizado no Japão demonstrou que a implementação de MA

induz perda ponderal. O estudo foi realizado em 16 ratos obesos e diabéticos (peso aproximado de 35 a 40 g), divididos em dois grupos: o grupo controlo (sem suplementação com MA) e o grupo experimental (suplementado com MA). Ambos os grupos foram submetidos a condições iguais de alimentação. Foi administrada uma dose diária de MA ao grupo experimental, por via oral, durante 8 semanas (totalidade do período experimental). O registo do peso foi feito de forma diária, encontrando-se representado na figura 6. No final do período experimental, cada rato foi submetido a uma avaliação da bioimpedância (53).

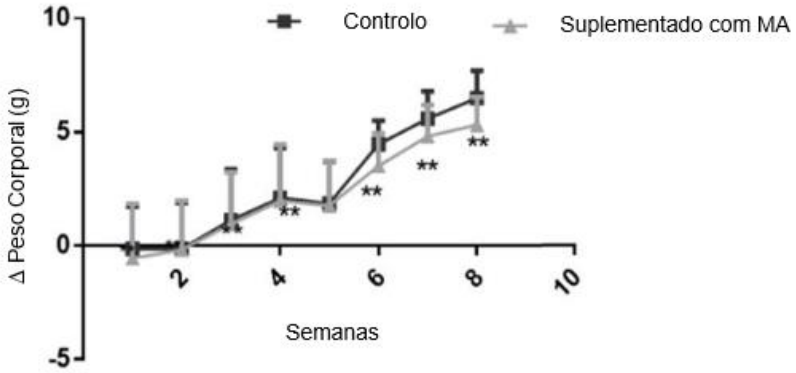



**Figura 6 –** Análise da variação de peso durante as 8 semanas. Verifica-se um aumento menos marcado do peso no grupo suplementado com MA. A partir da segunda semana observa-se um valor de P (probabilidade de significância) inferior a 0,01. Isto é, o valor baixo de P indica que a probabilidade de ocorrer um resultado tão extremo como o apresentado é improvável, se o efeito do MA fosse nulo. Adaptado de (53).

Apesar de em ambos os grupos se verificar um aumento de peso, no caso dos ratos suplementados com o MA este é menos acentuado. O menor acréscimo ponderal poderia ser explicado por um eventual efeito na supressão do apetite por parte do MA. Contudo, analisando na figura 7, que avalia a quantidade de comida ingerida durante as 8 semanas, verificamos que o consumo é idêntico em ambos os grupos. Dessa forma, a experiência realizada evidencia um efeito inibidor do ganho de peso, ao invés da supressão do apetite (53).

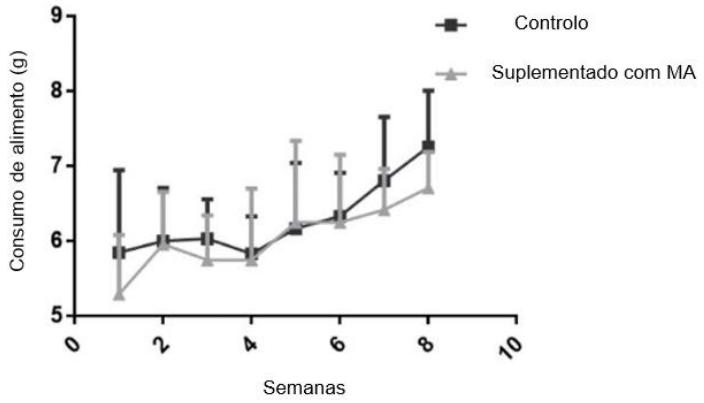



**Figura 7 –** Consumo de alimento em função das semanas de ambos os grupos, experimental e controlo. A diferença do consumo de alimento representado em g de comida não foi suficientemente representativa para se estabelecer, para esta dose de MA, um efeito redutor do apetite. Retirado de (53).

Por outro lado, foram avaliados os níveis de transaminases hepáticas (ALT e AST), bem como a concentração de triglicerídeos, colesterol e glicose em jejum. Os resultados indicaram, apesar de pouco representativa, uma diminuição dos níveis de triglicerídeos (53).

De forma a avaliar qual o mecanismo responsável por estes efeitos, foi realizado um *Western Blot* (WB) ao nível da gordura abdominal, mesentérica e epididimal. A separação das proteínas por peso molecular permitiu, dessa forma, avaliar a expressão de proteínas como a quinase ativada pelo AMP (AMPK), a acetil-coenzima A (Acetil-coA), e a lípase sensível às hormonas (HSL). Ao nível abdominal, o MA não tem qualquer efeito. Contudo, na gordura mesentérica e epididimal, o MA parece ser capaz de inibir o processo de lipogénese pela via da AMPK e de promover a lipólise epididimal através da via do AMPK-HSL, respetivamente. O aumento da quantidade de AMPK demonstrou, em *upstream*, induzir a expressão de uma desacetilase dependente do NAD, a Sirtuina 1 (SIRT1) (53).

Ao nível do tecido adiposo branco, existem vários fatores responsáveis pela diferenciação tecidular. Contudo, o *peroxissome proliferator-activated receptor gamma* (PPARγ) é imprescindível. Este recetor nuclear regula o nível de maturação dos pré-adipócitos. Já nos adipócitos maduros, o PPARγ regula a indução de genes envolvidos no *uptake* de ácidos gordos livres e na síntese de triglicerídeos. Através da ligação a cofatores inibitórios do PPARγ, a SIRT1 exerce uma função repressora da atividade deste recetor, encontrando-se representada na figura 8. Dessa forma, o aumento da produção de SIRT1, induzido pelo MA, inibe a expressão genética e o consequente movimento da gordura para o sangue. A sua mobilização para a corrente sanguínea permite a sua redistribuição e, consequentemente, a sua metabolização (54).

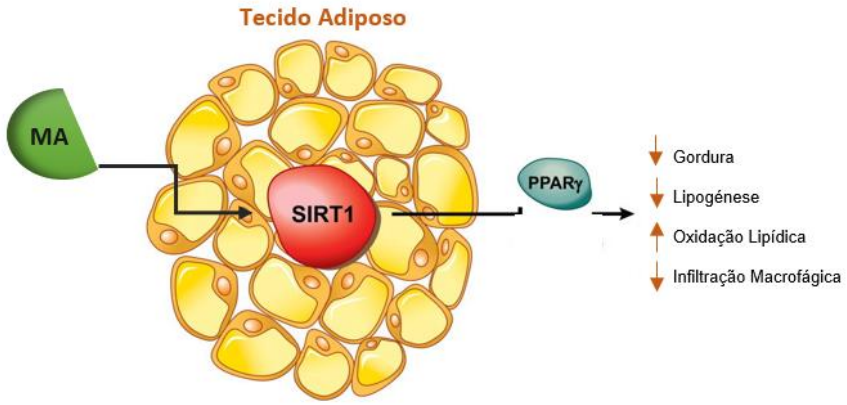



**Figura 8 –** Representação do processo de estimulação, por parte do MA, da atividade da SIRT1. O aumento da concentração da SIRT1 controla, por inibição, a atividade do recetor nuclear PPARγ. Por esse motivo, existe um menor nível de diferenciação dos adipócitos e, por conseguinte, a diminuição da formação de novo tecido adiposo. Adaptado de (54).

## Conclusão

Os mecanismos pelos quais os diferentes compostos obtidos a partir das plantas, como as acima analisadas, ainda não estão completamente elucidados. Durante a presente década, tem-se assistido a um aumento da preocupação e vontade em conhecer melhor os produtos utilizados para fins de emagrecimento. As investigações clínicas, apesar de limitadas, frequentemente, a modelos animais, mostram-se como extremamente importantes para revelar o verdadeiro potencial de um suplemento.

A obesidade é uma doença multifatorial, pelo que será possível, numa abordagem futura, associar os efeitos dos diferentes produtos analisados nesta atividade de forma a maximizar o auxílio farmacológico ou suplementar na perda de peso.

Verificam-se, atualmente, um conjunto de possibilidades distintas para o tratamento da obesidade, auxiliado por fármacos. Efeitos como a estimulação hipotalâmica ou o aumento da produção de hormonas envolvidas no processo digestivo são achados importantes no sentido de promover, de forma saudável, uma adaptação da farmacoterapia atualmente disponível, inclusive sob a forma de suplementos para perda de peso.

Um maior interesse nesta área, associado a mais estudos realizados em humanos, será fundamental para estabelecer um novo e mais eficiente tratamento da obesidade.

## Tema 3: Benefício da suplementação com magnésio e zinco em pacientes diagnosticados com covid-19

### Introdução

A pandemia de COVID-19 representou, nos últimos anos, um desafio à capacidade de resiliência, adaptabilidade e organização das populações. Esta doença de origem viral causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) teve um impacto catastrófico a nível mundial provocando, à data de março de 2022, mais de 6 milhões de mortes (55).

O papel do farmacêutico, aquando da emergência desta pandemia, incluiu a avaliação do estado do paciente, a adaptação da medicação disponível para resolução da sintomatologia descrita e, acima de tudo, a educação da população para os perigos e cuidados a ter perante a infeção por SARS-CoV-2 (56).

Assim, a pandemia evidenciou o papel, nos cuidados de saúde, desempenhado pelos farmacêuticos. Colocou em prática a preparação, a capacidade de resposta e de resolução (56).

A disponibilidade das farmácias para a realização de testes de antigénio capazes de detetar o SARS-CoV-2 implicou que a primeira abordagem, após confirmação de um resultado positivo, fosse da responsabilidade do farmacêutico. O aumento de casos pressionou a indústria farmacêutica e os farmacêuticos a disponibilizar formulações profiláticas, terapêuticas ou ambas que pudessem ser utilizadas pela população (57).

Tendo em conta esta realidade e pelo facto de, durante o estágio, sermos confrontados com a necessidade de adaptar as terapias disponíveis para, após diagnóstico confirmado de COVID-19, mitigar a sintomatologia descrita pelo utente, a presente atividade procura evidenciar o benefício da suplementação com magnésio e zinco no período de infeção por SARS-CoV-2.

#### Mecanismo Fisiopatológico do SARS-CoV-2

Os coronavírus são vírus que apresentam envelope e caracterizam-se por apresentarem uma cadeia única de RNA de senso positivo [ssRNA (+)]. Isto é, o coronavírus apresenta uma cadeia de RNA no sentido 5´-3´cuja tradução pode ser feita de forma direta em proteínas virais (58).

O ciclo viral consiste em cinco fases fundamentais: fixação, penetração, biossíntese, maturação e libertação. O vírus liga-se aos recetores celulares do hospedeiro, ocorre a fusão membranar e o vírus é internalizado. Uma vez internalizado, o conteúdo viral é libertado, incluindo o RNA viral. A libertação do material genético é seguida pela sua introdução no núcleo celular e, por conseguinte, dá-se o início da replicação viral. As proteínas virais são produzidas (biossíntese), maturam e são libertadas. Para completar este ciclo viral o coronavírus apresenta quatro proteínas estruturais indispensáveis: proteína *Spike* (Spike), proteína membranar (M), proteína do envelope (E) e nucleocápside (N) (58).

O mecanismo de adesão encontra-se representado na figura 9. A *Spike* caracteriza-se por ser uma proteína constituída por duas subunidades (S1 e S2). As duas subunidades são clivadas por uma protease, mantendo-se unidas por ligação não covalente. Após a primeira clivagem, as subunidades são clivadas, uma segunda vez, dando origem ao componente responsável pela fusão membranar. A partícula viral é reconhecida pela enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima apresenta-se expressa, maioritariamente, ao nível dos pulmões, coração, rins e bexiga (58).

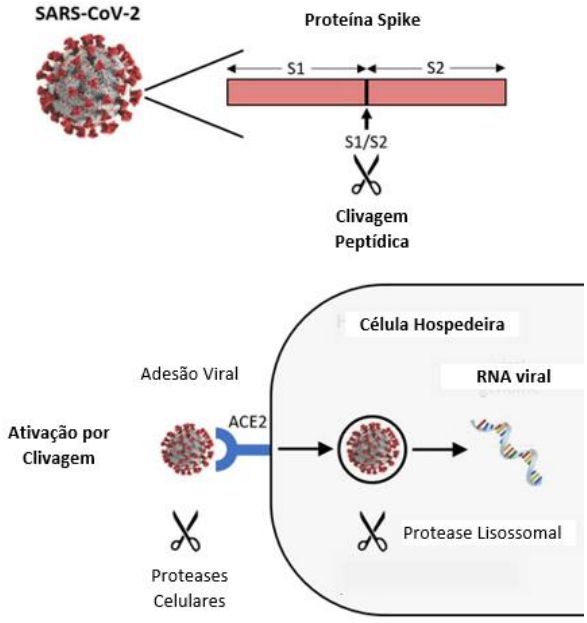



**Figura 9 –** Clivagem da Proteína Spike do SARS-CoV-2. Adaptado de (59)

A severidade da patologia é marcada por pneumonia, miocardite, trombose microvascular e tempestade de citocinas. A resposta imune envolve, numa fase mais avançada, os linfócitos T citotóxicos (CD8) e anticorpos específicos. Contudo, a resposta inata é inespecífica. Isto é, o primeiro elemento de defesa caracteriza-se pela eliminação generalizada da inflamação e a inibição da libertação de citocinas. Por esse motivo, a diminuição da inflamação não específica, confere um período fundamental para o desenvolvimento da imunidade adquirida pela produção de anticorpos específicos (58).

## Importância do magnésio na resolução da infeção por SARS-CoV-2

É do conhecimento da comunidade científica que os nutrientes atuam de forma interdependente e coordenada para levar a cabo um conjunto de funções essenciais para a homeostasia do metabolismo humano. O magnésio não é uma exceção. Este elemento representa o quarto composto mineral mais abundante no nosso organismo, estando diretamente envolvido, como cofator ou ativador, na função de mais de 600 enzimas, inclusive ao nível do sistema imune (60).

A função do magnésio em pacientes com problemas do foro respiratório, não relacionados com infeção por SARS-CoV-2, encontra-se comprovada. Em pacientes com asma, os níveis diminuídos de magnésio demonstraram estar associados com o aumento dos processos inflamatórios. Contrariamente, o aumento dos seus níveis diminuem a quantidade de proteína C reativa (CRP), um dos biomarcadores utilizados para determinar a presença de inflamação (60).

Pela importância da homeostasia do magnésio em doenças respiratórias, seria plausível extrapolar o benefício destas funções num doente infetado com SARS-CoV-2. Alguns dados interessantes surgiram desta análise. Os pacientes com COVID-19 que apresentavam níveis inferiores de magnésio apresentavam mais sintomatologia, maior dano ao nível do miocárdio e maior mortalidade. Por outro lado, os pacientes com níveis aumentados de magnésio apresentavam taxas de mortalidade inferiores (61).

Contudo, o magnésio não parece ter uma ação direta nos mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2. Vários estudos indicam que a sua ação advém da regulação das concentrações de vitamina D. Isto é, as enzimas responsáveis por transformar a forma inativa da vitamina D na sua forma ativa, dependem da atividade do magnésio como cofator. Por esse motivo, surgiu um interesse na mitigação da sintomatologia da COVID-19 pela suplementação com magnésio. Isto é, a manutenção dos níveis ótimos deste elemento poderá potenciar a atividade imunológica da Vitamina D, exercendo um efeito protetor aquando da infeção por SARS-CoV-2 (61).

## Função da Vitamina D

A vitamina D existe no organismo humano sobre a forma de vitamina $D_2$ e $D_3$. As duas formas distinguem-se pelo conteúdo das suas cadeias laterais. As diferenças estruturais criadas pela variação das cadeias laterais implicam alterações relativas ao local de ligação na proteína transportadora e, consequentemente, ao nível do seu metabolismo (62).

A Vitamina D é produzida na pele, a partir do 7-desidrocolesterol, de forma dependente da radiação ultravioleta. A radiação induz a quebra do anel B do 7-desidrocolesterol formando vitamina pré-$D_3$. Este composto isomeriza a $D_3$. A produção de $D_3$ é seguida pelo seu transporte da pele para o fígado e outros tecidos. Nestes locais, ocorre a hidroxilação, pela 25-hidroxilase, da $D_3$ a 25-hidroxicolecalciferol (25OHD), também denominado de calcidiol. O calcidiol é hidroxilado, pela 1-alfa-hidroxilase, em 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e, como tal, é o responsável pelas suas funções imunitárias (62). A via biossintética encontra-se representada na figura 10.

A vitamina D parece ser capaz de reduzir as infeções e a mortalidade associadas ao SARS-CoV-2. Um dos mecanismos associados a esta capacidade é a manutenção das *tight junctions* (TJ) celulares (61). As TJ funcionam

como uma barreira protetora entre células epiteliais adjacentes. Estruturalmente, caracterizam-se como complexos proteicos constituídos por proteínas citoplasmáticas, transmembranares e do citoesqueleto. Ao nível molecular, as TJ apresentam claudina e membros da família proteica *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2, ZO-3) (63). As vias de sinalização dependentes da Vitamina D são essenciais para a regulação das TJ e, por conseguinte, da manutenção das barreiras epiteliais. Nos pulmões, a consistência da barreira epitelial nos alvéolos é regulada, maioritariamente, por junções intercelulares. Dessa forma, a disrupção desta barreira aumenta a sua permeabilidade. Com estas alterações, verifica-se um aumento de movimento de líquidos do interstício para o espaço alveolar. A ausência de separação física motiva a infiltração de células inflamatórias e, eventualmente, a tempestade de citocinas característica da infeção por SARS-CoV-2 (64).

Em modelos animais suplementados com Vitamina D, verifica-se um aumento da expressão da proteína ZO-1 e da claudina. O aumento destes dois componentes proteicos, induzido pelo tratamento com Vitamina D, provocou uma diminuição dos danos alveolares (64).

### Ativação da Vitamina D pelo magnésio

Na figura 10, é possível identificar a ação do magnésio como um cofator implicado no metabolismo hepático e renal da vitamina D pela 25-hidroxilase e 1-α-hidroxilase, respetivamente. Este processo ocorre de forma dependente do magnésio sendo esse o motivo pelo qual a deficiência em magnésio afeta a síntese do calcitriol e, por conseguinte, as funções desempenhadas pela Vitamina D (65).

O *National Health and Nutrition Examination Survey* demonstrou que um maior consumo de magnésio está associado a uma menor probabilidade de desenvolver deficiências de vitamina D. Dessa forma, a suplementação com magnésio poderá induzir a ativação da produção endógena de vitamina D. Assim, de forma indireta o magnésio atua como um regulador da imunidade pela ação sobre a produção da vitamina D (65).

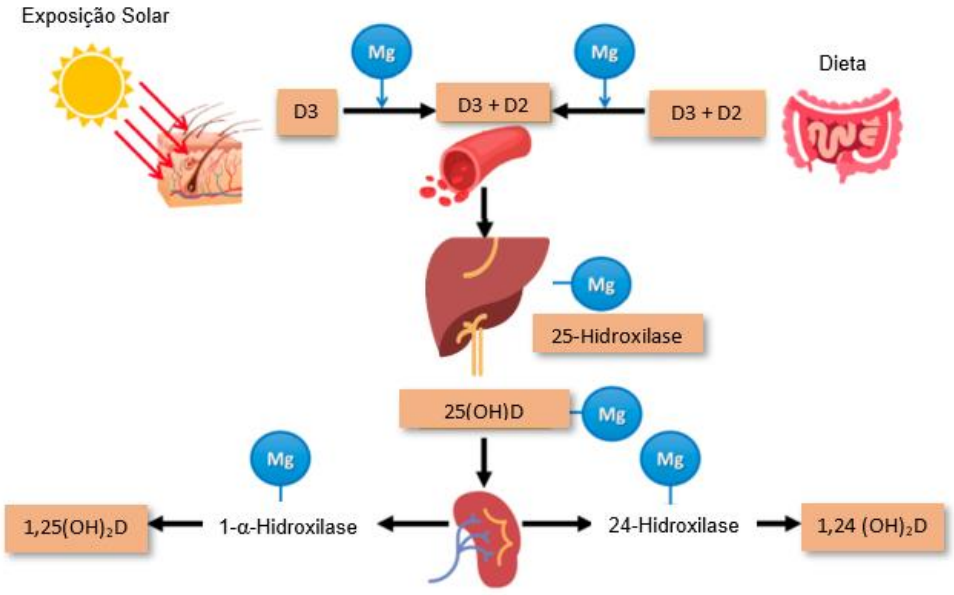



**Figura 10** – Biossíntese de Vitamina D. Adaptado de (66)

## Importância do zinco na resolução da infeção por SARS-CoV-2

O zinco é um micronutriente essencial. É o segundo elemento vestigial mais abundante só sendo ultrapassado pelo ferro (67). Nos fluidos biológicos, este elemento atua como um ácido de *Lewis*. Isto é, pela sua estrutura elementar é capaz de aceitar um par de eletrões. Como tal, é um cofator essencial em reações redox ao nível intra e extracelular (68). Apesar da sua quantidade vestigial, o zinco está presente em mais de 300 metaloenzimas essenciais ao processo de proliferação, diferenciação, apoptose, síntese de DNA e RNA e regulação metabólica de micro e macronutrientes (69).

O efeito antiviral do zinco é conhecido. Existem na literatura menções à diminuição da emergência de infeções provocadas por vírus da família *Coronaviridae* e, por outros, como picornavírus, papilomavírus, rinovírus, vírus herpes simplex, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite C (HCV). Ao nível da família dos coronavírus os sais de zinco facilitam a destruição viral ao inibirem a entrada viral. Contudo, o benefício do zinco na patologia provocada por SARS-CoV-2, ainda não é consensual (69).

Pela sua atividade antiviral em outros tipos de vírus, o zinco tem sido associado como um fator protetor para a infeção por SARS-CoV-2. A integridade do sistema imune inato e adaptativo, motivada pela ação do zinco, pode ser essencial para limitar a sintomatologia associada a esta patologia (69).

Em termos de imunidade, o zinco é um importante cofator da enzima antioxidante Super Óxido Dismutase (SOD). Esta enzima é responsável pela transformação de superóxido em peróxido de hidrogénio e oxigénio. Estas espécies reativas de oxigénio são produzidas quando existe um processo inflamatório associado. Por esse motivo, esta enzima poderá ser útil aquando da tempestade de citocinas produzida pela atividade do SARS-CoV-2. Por outro lado, o zinco inibe a atividade da oxidase do NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) envolvida na defesa contra infeções virais (69).

O zinco estimula a produção, pelos macrófagos, de IL-12 que, por sua vez, sensibiliza as células *natural killer* (NK). As células NK são estimuladas a produzir perforina. A perforina é a proteína responsável pela formação de poros, essenciais à atividade citotóxica das células NK. Assim, o aumento da expressão desta proteína aumenta a capacidade de eliminação viral, aquando da resposta inata, pelas células de defesa (69). Estas funções encontram-se representadas na figura 11.

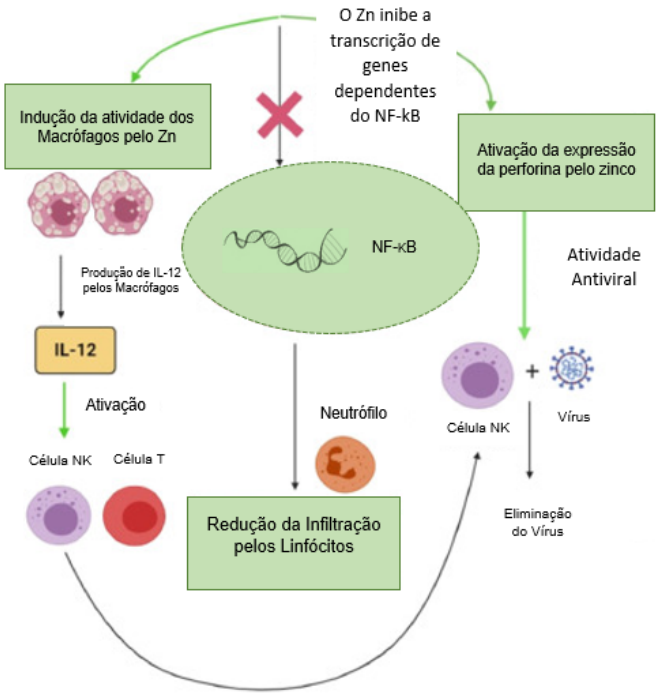



**Figura 11 –** Atividade do zinco ao nível da imunidade inata. Adaptado de (69)

Por outro lado, a limitação da quantidade de zinco disponível parece exacerbar a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF-α. Contudo, a imunidade inata não é a única afetada pela concentração de zinco no organismo. O zinco afeta a resposta imune adaptativa pela inibição dos efeitos dos linfócitos B e das células T maturas e imaturas. A ausência do zinco limita a quantidade de células T disponíveis para o reconhecimento do antigénio, proliferação e processos citotóxicos (69).

Como referido anteriormente, os neutrófilos invadem o espaço alveolar e induzem danos epiteliais e endoteliais em pacientes com SARS-CoV-2. A administração *in vitro* de zinco, sobre a forma de gluconato, demonstrou ser capaz de reduzir a infiltração pelos neutrófilos de forma dependente do NF-κB (69).

Semelhante ao que ocorre com a Vitamina D, também o zinco exerce efeitos protetores ao nível da estrutura pulmonar. Isto é, o zinco regula a expressão de proteínas das TJ, como a ZO-1 e a claudina. A integridade estrutural dependente, tanto da Vitamina D como do zinco, evita a transposição de proteínas de alto peso molecular e água para as vias respiratórias. Por esse motivo, o zinco, conjuntamente com a Vitamina D, cuja atividade depende da homeostasia do magnésio, evitam o desenvolvimento de edema alveolar e, por conseguinte, de pneumonia (69).

### Será a suplementação com magnésio e zinco essencial?

O consumo médio de magnésio, em países desenvolvidos, é ligeiramente superior a 4 mg/kg/dia. Apesar de assistirmos na atualidade, nos países desenvolvidos, a um consumo calórico desadequado, as necessidades nutricionais continuam a ser negligenciadas. Isto é, assistimos a uma população sobrealimentada, mas subnutrida. Assim, é provável que grande parte da população não atinja a dose diária de referência de magnésio. Estudos realizados em França e na Alemanha demonstraram que o consumo de magnésio não seria suficiente, tendo em

conta as recomendações diárias. Por esse motivo, não será inadequado assumir que uma percentagem da população portuguesa esteja na mesma condição (70).

A mesma situação verifica-se para o zinco. A deficiência em zinco é bastante prevalente afetando cerca de dois mil milhões de pessoas. A literatura indica que grande parte destes casos de subnutrição em zinco provêm de um consumo inadequado deste elemento (71).

As deficiências nutricionais destes dois elementos poderão ser fundamentais para o desenvolvimento de sintomatologia mais severa pelo SARS-CoV-2. A subnutrição específica destes dois compostos, mesmo que clinicamente não diagnosticada, pode motivar processos inflamatórios exacerbados que poderiam ser mitigados pela implementação de uma suplementação rica nestes compostos.

## Conclusão

Em contexto de farmácia são vários os suplementos disponíveis com quantidades adequadas de zinco e magnésio, mesmo que de forma isolada, que podem ser fornecidos aos utentes após diagnóstico com COVID-19. A presença de uma infeção por SARS-CoV-2 é, para parte dos utentes, um motivo de ansiedade e preocupação. É comum durante a prática farmacêutica sermos confrontados com o desconforto sentido pelo utente e, acima de tudo, com a insegurança de não saber o que fazer. É nossa função saber educar o utente e, se necessário, medicar adequadamente a patologia de forma a evitar consequências mais graves. Por esse motivo, e de forma a ir ao encontro das necessidades da população, procurámos estabelecer duas possibilidades: suplementos capazes de beneficiar a terapêutica habitual (paracetamol) sugerida pelos farmacêuticos.

A associação de ambos os compostos poderá ser benéfica para o utente, uma vez que exerce efeitos específicos ao nível imune. Esta abordagem poderia ser desvalorizada utilizando como argumento o facto de nem toda a gente estar nutricionalmente desfavorecida. Contudo, os dados da literatura indicam existir um problema de nutrição, mesmo que não detetado.

Concluindo, consideramos que a intervenção no sentido de sugerir a suplementação com zinco e magnésio, em quantidades seguras, como as disponíveis em suplementos, poderá ser do interesse do utente.

## Conclusão final

Em jeito de remate final a este relatório, que pretende espelhar o estágio curricular do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da FFUP, fica a apresentação de algumas ideias, críticas e sugestões decorrentes de um processo de autorreflexão.

Não se está preparado para a experiência de formação profissionalizante, do ponto de vista da necessidade de nos adaptarmos às exigências que o contacto real e concreto com os utentes de uma farmácia comunitária nos impõe, a não ser quando nos vemos envolvidos no terreno.

A diversidade de perfis de utentes, as suas fragilidades pessoais, as suas necessidades de resposta, os seus estilos de comunicação (uns assertivos e, outros, nem por isso), o seu contexto socioeconómico e as dificuldades de compreensão que estão associadas a uma população envelhecida e com pouca (ou nenhuma) literacia da saúde são fatores que colocam o estagiário perante situações que exigem competências e capacidade de resolução de conflitos interpessoais. Responder às situações com rapidez e com qualidade científica e técnica, e transmitir, ao mesmo tempo, uma imagem de segurança e de confiança ao utente (que interiormente, às vezes, é de profunda dúvida e incerteza) não é, inicialmente, nada fácil. Sorte, todavia, quem pode pedir e contar com o apoio de colegas de trabalho que compreendem este processo, pelo qual eles também passam. Com o tempo, vamos adquirindo outras estratégias para lidar com os desafios e as questões que nos colocam ao balcão as pessoas.

Fica na minha memória histórias de atendimentos que são interessantes avaliar, em termos daquilo que é exigido ao farmacêutico. Em locais menos urbanizados e populosos, "o senhor doutor da farmácia" é ainda, uma referência fundamental, no apoio do e ao utente que solicita opinião, conselho ou, simplesmente, uma palavra amiga.

Ficou claro na experiência vivenciada que aconselhar um dado fármaco em detrimento de outro, não é só uma questão de marketing ou de negócio. Torna-se fundamental compreender as razões que levaram o utente até ao nosso balcão e a pedir ajuda.

Iniciámos a experiência profissionalizante num momento difícil de confinamento e de alerta nacional e mundial por causa da pandemia Covid-19. Tive também de aprender a lidar com os meus medos pessoais para ser capaz de responder à quantidade de pedidos diários de testagem de pessoas que, em fila, quase davam a volta ao quarteirão da farmácia.

Essa é uma das razões porque decidi abordar as temáticas de depressão, obesidade e fragilidades físicas provocadas pela infeção por SARS-CoV-2. Era impossível ficar indiferente ao que se passava ao nosso redor.

As solicitações das pessoas com quem contactei, fizeram-me compreender que estas problemáticas eram relevantes. O senhor de 82 anos que se sente triste e desanimado com a vida porque não pode estar tanto tempo com os seus parceiros do jogo de damas no centro recreativo da sua rua, a jovem de 30 anos que engordou 10 quilos porque deixou de fazer exercício físico no ginásio ou de sair com os amigos nos passeios, de fim de tarde, à beira-rio. Ou a senhora com 60 anos que diz que, depois de ter tido covid 19, nunca mais foi a mesma.

A literatura demonstra que existem relações fidedignas entre a infeção pelo Covid 19 e a emergência de sintomatologia depressiva, excesso de peso e consequências nefastas no bem-estar global. Na farmácia, existe a possibilidade de recomendação de outros produtos que podem complementar a terapia medicamentosa prescrita

pelo médico: probióticos, suplementos de controle do apetite e da gordura corporal e suplementos de magnésio e de zinco.

Durante a experiência de estágio tive (e foi-me dada) a oportunidade de realizar duas tarefas que destaco: a manipulação de produtos e o serviço de preparação individualizada de medicação (PIM).

A manipulação de medicamentos constitui-se como uma atividade com um valor muito especial para o farmacêutico. O momento de concretizar os conhecimentos adquiridos durante a formação académica, pondo em prática os conhecimentos de bioquímica, química e biologia. Nos casos apresentados, procurou-se dar resposta à solicitação de um cliente para um produto descontinuado no mercado e preparou-se uma solução saturada de etanol com ácido bórico e que envolveu a análise das características de solubilidade do ácido bórico em etanol. A sensação de utilidade pública e de ser capaz de responder a uma solicitação específica dos utentes parece contribuir para que o papel farmacêutico seja reconhecido como elemento relevante para a população nas respostas globais de saúde. Os conceitos teóricos e os conhecimentos científicos interiorizados na formação académica são essenciais na capacidade de dar resposta a este tipo de problemas.

Estas tarefas implicam capacidade de adaptação e de resolução de um problema, concluindo-se que a falta de um produto (por rutura de stock ou descontinuidade no seu fabrico) não pode impedir a resposta à solicitação de um utente, que deve assumir um papel determinante no exercício da profissão de farmacêutico: trabalhar com, para e a par do "cliente"/utente. Neste processo, foi fundamental associar também a variável custo final do produto para que, de forma realista e consciente, se possa ir ao encontro da realidade social, económica e sociológica da população que servimos.

Na atividade de preparação individualizada de medicação (PIM), consegui assumir uma atitude mais ativa e proativa, contribuindo para que os colaboradores da farmácia pudessem ter acesso a um esquema de organização deste serviço diferente e por mim proposto. Este tipo de sugestão é muito positiva na medida em que pode contribuir para a regulação da toma medicamentosa, prevenindo excesso, falta, alteração, sobreposição de fármacos, com consequentes riscos para a saúde da pessoa.

O estágio profissional de farmácia comunitária é muito mais do que simplesmente estar ao balcão a "vender medicamentos", como muitos possam pensar.

Não sou definitivamente a mesma pessoa que em janeiro deste ano entrou, pela primeira vez, na Farmácia Areal em S. João de Vêr. Neste momento, sinto-me mais capaz de olhar para o serviço farmacêutico com mais respeito e dignidade, sobretudo pelas pessoas que procuram esse serviço de saúde. É, na minha atual perspetiva um serviço de saúde, entendida como promotor do bem-estar físico, psicológico e social como a Organização Mundial de Saúde o define, para todos, independentemente da idade, sexo, nível de escolaridade e condição socioeconómica e, por isso mesmo, assume um papel de utilidade pública.

***Bem haja a quem me deu esta oportunidade de ver o outro lado!***

Porto, 19 de julho de 2022

_____

(Luís Manuel de Almeida Pereira)

## Referências


(1) Censos 2021: Resultados Provisórios da Freguesia de S. João de Ver. Disponível em https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html. [Acedido a 10 de fevereiro de 2022].

(2) Folheto informativo: Informação para o utilizador: Carena 270 mg/g. 2012 [Acedido a 03 março 2022]

(3) Infarmed. Folheto Informativo: Informação para o utilizador: Bepanthene 50 mg/g, 2011. [Acedido a 04 março 2022]

(4) Folheto informativo: Informação para o utilizador: Halibut Muda Fralda 150 mg/g, 2002. [Acedido a 03 março 2022]

(5) Pandey H, Kumar S. Butylated hydroxytoluene and Butylated hydroxyanisole induced cyto-genotoxicity in root cells of Allium cepa L. Heliyon. 2021; 7(5): e07055. doi: 10.1016/j.heliyon. 2021.e07055

(6) Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação. Nº 30-NGE-00-010-02. 2018. [Online] https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

(7) Papastergiou J, Luen M, Tencaliuc S, Li W, van den Bemt B, Houle S. Medication management issues identified during home medication reviews for ambulatory community pharmacy patients. Can Pharm J (Ott). 2019;152(5):334-342. doi:10.1177/1715163519861420

(8) Waszyk-Nowaczyk M, Simon M, Matwij K. Individual medication management system (IMMS) as a proposition of obeying the doctor's recommendation with pharmacist cooperation. Acta Pol Pharm. 2012;69(5):971-978.

(9) Shibata Y, Itoh H, Matsuo H, Nakajima K. Differences in Pharmaceutical Intervention Triggers for the Optimization of Medication by Patient Age: A University Hospital Study. Biol Pharm Bull. 2021;44(8):1060-1066. doi:10.1248/bpb.b21-00143

(10) Liu Q, Liu Z, Zhang C, Xu Y, Li X, Gao H. Effects of 3% Boric Acid Solution on Cutaneous Candida albicans Infection and Microecological Flora Mice. Front Microbiol. 2021;12:709880. doi:10.3389/fmicb.2021.709880

(11) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 7628, Boric acid. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Boric-acid. [Acedido a 6 de março de 2022]

(12) *Adriztina I, Adenin LI, Lubis YM. Efficacy of Boric Acid as a Treatment of Choice for Chronic Suppurative Otitis Media and Its Ototoxicity. Korean J Fam Med*. 2018;39(1):2-9. doi:10.4082/kjfm.2018.39.1.2

(13) Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. Front Neurosci. 2020; 13:1361. doi:10.3389/fnins.2019.01361

(14) Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The Use of Antidepressants, Anxiolytics, Sedatives and Hypnotics in Europe: Focusing on Mental Health Care in Portugal and Prescribing in Older Patients. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8612. doi:10.3390/ijerph17228612

(15) Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996;19(2):179-200. doi:10.1016/s0193-953x(05)70283-5

(16) Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism?. Brain Behav Immun. 2018;73:115-124. doi:10.1016/j.bbi.2018.07.006

(17) Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. J Food Drug Anal. 2019;27(3):632-648. doi:10.1016/j.jfda.2019.01.002

(18) Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. Gastroenterology. 2021;160(5):1486-1501. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.066

(19) Carrera-González MDP, Cantón-Habas V, Rich-Ruiz M. Aging, depression and dementia: The inflammatory process. Adv Clin Exp Med. 2022;31(5):469-473. doi:10.17219/acem/149897

(20) Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, et al. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. Front Cell Neurosci. 2018;12:488. doi:10.3389/fncel.2018.00488

(21) Mohan C. Acute and Chronic Inflammation: Microglia in Neuroprotection and Neurodegeneration. Sigma Aldrich Neuroscience Research. Disponível em: https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/technical-documents/technical-article/research-and-disease-areas/neuroscience-research/microglia-in-neuroinflammation

(22) Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: An anti-inflammatory mechanism?. Brain Behav Immun. 2018;73:115-124. doi:10.1016/j.bbi.2018.07.006

(23) Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019;25(5):716-729. doi:10.1038/s41591-019-0439-x

(24) Foster JA, Baker GB, Dursun SM. The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder. Front Neurol. 2021;12:721126. doi:10.3389/fneur.2021.721126

(25) Khalesi, S., Bellissimo, N., Vandelanotte, C. et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype?. Eur J Clin Nutr 73, 24–37 (2019). https://doi.org/10.1038/s41430-018-0135-9

(26) Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1172. doi:10.3390/ijms23031172

(27) Del Toro-Barbosa M, Hurtado-Romero A, Garcia-Amezquita LE, García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients*. 2020;12(12):3896. doi:10.3390/nu12123896

(28) Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. Int J Tryptophan Res. 2017;10:1178646917691938. doi:10.1177/1178646917691938

(29) Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016;8(1):56. doi:10.3390/nu8010056

(30) Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 2009;60:355-366. doi:10.1146/annurev.med.60.042307.110802

(31) Sorgdrager FJH, Naudé PJW, Kema IP, Nollen EA, Deyn PP. Tryptophan Metabolism in Inflammaging: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front Immunol*. 2019;10:2565. doi:10.3389/fimmu.2019.02565

(32) Johnson D, Thurairajasingam S, Letchumanan V, Chan KG, Lee LH. Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. Nutrients. 2021;13(5):1728. doi:10.3390/nu13051728

(33) Baik JH. Stress and the dopaminergic reward system. Exp Mol Med. 2020;52(12):1879-1890. doi:10.1038/s12276-020-00532-4

(34) García-Cabrerizo R, Carbia C, O Riordan KJ, Schellekens H, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *J Neurochem*. 2021;157(5):1495-1524. doi:10.1111/jnc.15284

(35) Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. Mol Psychiatry. 2011;16(4):383-406. doi:10.1038/mp.2010.120

(36) Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(38):16050-16055. doi:10.1073/pnas.1102999108

(37) Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. doi:10.3389/fendo.2020.00025

(38) Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi:10.3390/nu12041107

(39) Hemati N, Venkatakrishnan K, Yarmohammadi S, et al. The effects of supplementation with Cynara scolymus L. on anthropometric indices: A systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med*. 2021;56:102612. doi:10.1016/j.ctim.2020.102612

(40) Gaio V, Antunes L, Namorado S, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(1):40-50. doi:10.1016/j.orcp.2017.08.002

(41) Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*. 2018;78(11):1113-1132. doi:10.1007/s40265-018-0946-y

(42) Stuby J, Gravestock I, Wolfram E, Pichierri G, Steurer J, Burgstaller JM. Appetite-Suppressing and Satiety-Increasing Bioactive Phytochemicals: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2238. doi:10.3390/nu11092238

(43) Smith C, Krygsman A. Hoodia gordonii: to eat, or not to eat. *J Ethnopharmacol*. 2014;155(2):987-991. doi:10.1016/j.jep.2014.06.033

(44) Akinmoladun A, Olaleye M, Farombi Ebenezer. Cardiotoxicity and Cardioprotective Effects of African Medicinal Plants. 2014;395-421. doi: 10.1016/B978-0-12-800018-2.00013-3

(45) Le HTMD, Lie KK, Giroud-Argoud J, Rønnestad I, Sæle Ø. Effects of Cholecystokinin (CCK) on Gut Motility in the Stomachless Fish Ballan Wrasse (*Labrus bergylta*). *Front Neurosci*. 2019;13:553. doi:10.3389/fnins.2019.00553

(46) Kamalakkannan S, Rajendran R, Venkatesh RV, Clayton P, Akbarsha MA. Antiobesogenic and Antiatherosclerotic Properties of Caralluma fimbriata Extract. *J Nutr Metab*. 2010;2010:285301. doi:10.1155/2010/285301

(47) Ibrahim Abdalla MM. Ghrelin - Physiological Functions and Regulation. *Eur Endocrinol*. 2015;11(2):90-95. doi:10.17925/EE.2015.11.02.90

(48) Le J, Ji H, Zhou X, et al. Pharmacology, Toxicology, and Metabolism of Sennoside A, A Medicinal Plant-Derived Natural Compound. *Front Pharmacol*. 2021;12:714586. doi:10.3389/fphar.2021.714586

(49) Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):9-21. doi:10.1111/dom.12119

(50) Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-1439. doi:10.1152/physrev.00034.2006

(51) Rondanelli M, Monteferrario F, Perna S, Faliva MA, Opizzi A. Health-promoting properties of artichoke in preventing cardiovascular disease by its lipidic and glycemic-reducing action. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80(1):17-26. doi:10.4081/monaldi.2013.87

(52) Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-863. doi:10.5114/aoms.2016.58928

(53) Sun B, Hayashi M, Kudo M, et al. Madecassoside Inhibits Body Weight Gain *via* Modulating SIRT1-AMPK Signaling Pathway and Activating Genes Related to Thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:627950. doi:10.3389/fendo.2021.627950

(54) Schug TT, Li X. Sirtuin 1 in lipid metabolism and obesity. *Ann Med*. 2011;43(3):198-211. doi:10.3109/07853890.2010.547211

(55) Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Em: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls.

(56) Costa S, Romão M, Mendes M, et al. Pharmacy interventions on COVID-19 in Europe: Mapping current practices and a scoping review. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(8):3338-3349. doi:10.1016/j.sapharm.2021.12.003

(57) Margolin L, Luchins J, Margolin D, Margolin M, Lefkowitz S. 20-Week Study of Clinical Outcomes of Over-the-Counter COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *J Evid Based Integr Med*. 2021;26:2515690X211026193. doi:10.1177/2515690X211026193

(58) Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427

(59) CoviDrop SARS-CoV-2 Targeted Proprotein Convertase Activity/Inhibition Assay Kit. EpiGenTek. Disponível em: https://www.epigentek.com/catalog/covidrop-sars-cov-targeted-proprotein-convertase-activityinhibition-assay-kit-p-84606.html

(60) Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough?. *Nutrients*. 2018;10(12):1863. doi:10.3390/nu10121863

(61) Eskander M, Razzaque MS. Can Maintaining Optimal Magnesium Balance Reduce the Disease Severity of COVID-19 Patients?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:843152. doi:10.3389/fendo.2022.843152

(62) Dai Q, Zhu X, Manson JE, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(6):1249-1258. doi:10.1093/ajcn/nqy274

(63) Zhang YG, Wu S, Sun J. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers*. 2013;1(1):e23118. doi:10.4161/tisb.23118

(64) Sun J, Zhang YG. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease. *Cells*. 2022;11(7):1129. doi:10.3390/cells11071129

(65) Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181-189. doi:10.7556/jaoa.2018.037

(66) Dominguez LJ, Veronese N, Guerrero-Romero F, Barbagallo M. Magnesium in Infectious Diseases in Older People. *Nutrients*. 2021;13(1):180. doi:10.3390/nu13010180

(67) Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009;79(9):768-772.

(68) Karim MM, Sultana S, Sultana R, Rahman MT. Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity. *J Infect Public Health*. 2021;14(11):1686-1692. doi:10.1016/j.jiph.2021.09.022

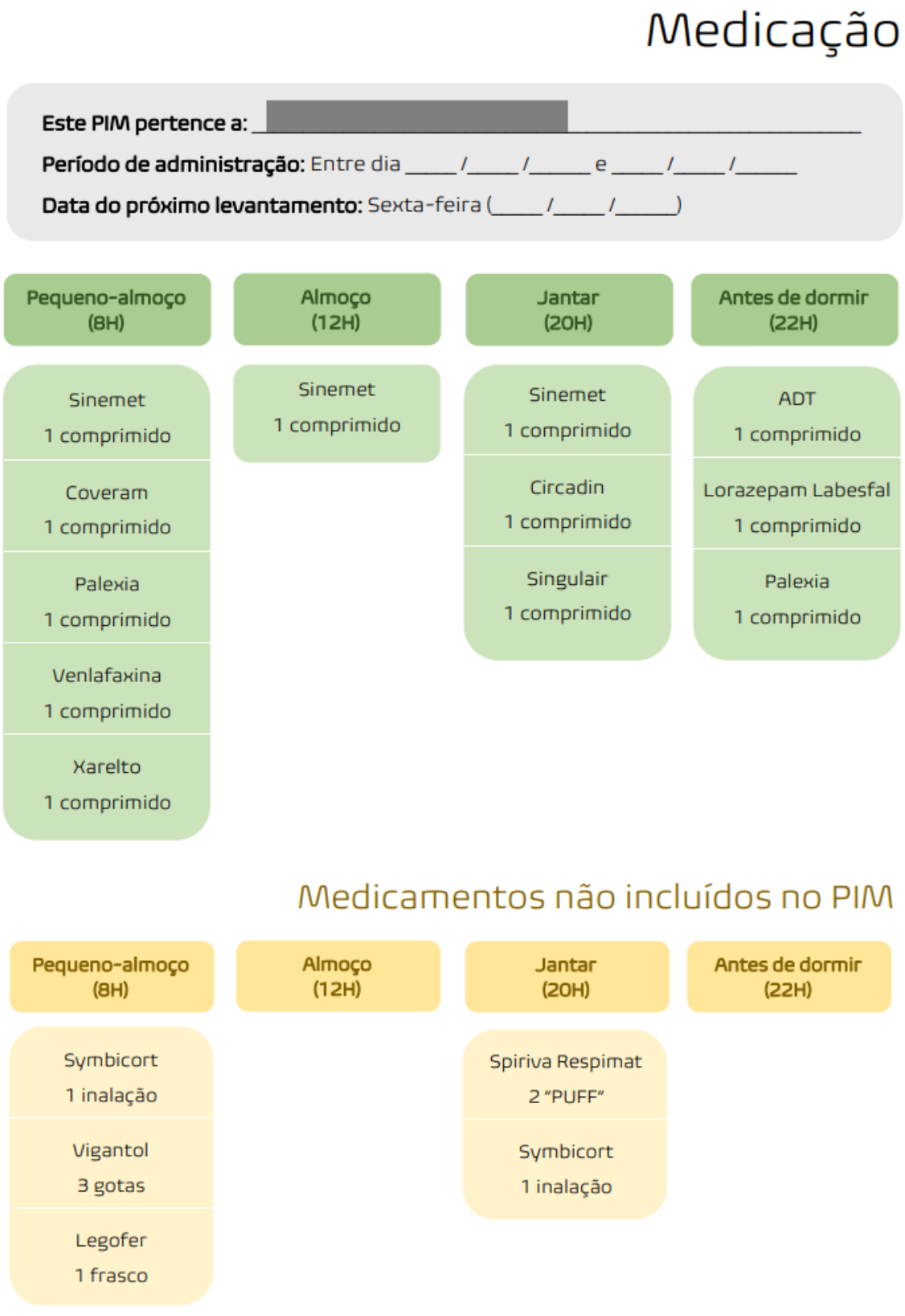
(69) Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutr Res*. 2021;92:109-128. doi:10.1016/j.nutres.2021.05.008

(70) DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis [published correction appears in Open Heart. 2018 Apr 5;5(1):e000668corr1]. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. doi:10.1136/openhrt-2017-000668

(71) Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):839-860. doi:10.1007/s11357-011-9377-3

# Anexos

## Anexo 1



Medicação

**Este PIM pertence a:** _____

**Período de administração:** Entre dia _____/_____/_____ e _____/_____/_____

**Data do próximo levantamento:** Sexta-feira (_____/_____/_____)

| Pequeno-almoço (8H) | Almoço (12H) | Jantar (20H) | Antes de dormir (22H) |
|---|---|---|---|
| Sinemet 1 comprimido | Sinemet 1 comprimido | Sinemet 1 comprimido | ADT 1 comprimido |
| Coveram 1 comprimido | | Circadin 1 comprimido | Lorazepam Labesfal 1 comprimido |
| Palexia 1 comprimido | | Singulair 1 comprimido | Palexia 1 comprimido |
| Venlafaxina 1 comprimido | | | |
| Xarelto 1 comprimido | | | |

Medicamentos não incluídos no PIM

| Pequeno-almoço (8H) | Almoço (12H) | Jantar (20H) | Antes de dormir (22H) |
|---|---|---|---|
| Symbicort 1 inalação | | Spiriva Respimat 2 "PUFF" | |
| Vigantol 3 gotas | | Symbicort 1 inalação | |
| Legofer 1 frasco | | | |

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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