

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diana Carolina Soares Azevedo

M

2021.2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Diana Carolina Soares Azevedo

Farmácia Trofense

Janeiro de 2022 a abril de 2022

Hospital Pedro Hispano

Maio a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Miguel Reis

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.^a Inês Babo

Setembro 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 auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 9 de setembro de 2022.

Diana Carolina Soares Azevedo

AGRADECIMENTOS

Terminada, assim, esta jornada de 5 anos apodera-se de mim um misto de sentimentos: por um lado a saudade por todos os momentos vividos e de todas as pessoas que, de alguma forma, marcaram a minha passagem nesta casa; por outro lado a esperança e a vontade de mergulhar em novos desafios e oportunidades que estão para chegar. Neste momento de despedida afirmo, com certeza, que se pudesse voltar atrás, esta seria novamente a minha escolha. Desta forma, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que tornaram este percurso tão gratificante:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, minha segunda casa durante 5 anos, por me ter acolhido enquanto estudante e por me ter ensinado tudo o que sei hoje. Neste momento, na posição de futura profissional de saúde, termino esta etapa com o sentimento de dever cumprido e orgulho por ter feito parte desta instituição.

À minha orientadora de estágio, Professora Doutora Helena Carmo, por toda a disponibilidade demonstrada e pela colaboração e sugestões que permitiram que melhorasse o trabalho desenvolvido ao longo do estágio curricular.

À equipa da Farmácia Trofense, por me ter recebido tão bem e permitir que me sentisse como um membro integrante da equipa. A vocês agradeço, também, por todas as dúvidas respondidas e por me terem incentivado e ajudado a sair da minha zona de conforto. Em especial, ao meu monitor de estágio, Dr. Miguel, pelo apoio e encorajamento demonstrados ao longo de todo o estágio.

À equipa do Hospital Pedro Hispano, pela excelente receção e integração na equipa dos Serviços Farmacêuticos. À Dr.^a Inês Babo, minha monitora de estágio, por todos os ensinamentos partilhados e pela forma paciente, disponível e dedicada como conduziu a minha experiência durante todo o estágio curricular. À Dr.^a Ana Ribeiro, Dr.^a Ana Durães e Dr.^a Graça Guerreiro por me terem ensinado a definição de “trabalho em equipa”, pelo profissionalismo, pela preocupação e pela partilha de conhecimentos. A todas vocês agradeço o facto de, para além de me terem mostrado o que é ser um exemplo de um farmacêutico de excelência, terem estado sempre lá para mim, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

À minha família, pelo esforço realizado, por ter acreditado nas minhas capacidades, mesmo quando eu duvidava e pelo investimento no meu futuro. Em especial à minha mãe e avó, por aplaudirem as minhas vitórias, apoiarem-me nos maus momentos e por me incentivarem a continuar, sem nunca desistir dos meus sonhos. Sem vocês este percurso não teria sido possível!

Aos meus amigos, que me acompanharam durante esta longa caminhada, nunca terei palavras suficientes para vos agradecer. Obrigada por me terem mostrado que, apesar de sermos pessoas tão distintas, aquilo que nos definirá será sempre a entropia, mas mais importante, o companheirismo. Levo comigo um bocadinho de cada um de vocês. Em particular, à Rita por me ter mostrado que tudo acontece por uma razão, e à Ana por me ter mostrado que a resiliência é a melhor resposta que podemos ter aos obstáculos. A vocês, obrigada por terem amparado sempre as minhas quedas, por terem vivido comigo todos os momentos intensamente, pela motivação e por nunca me deixarem desistir – no fundo, obrigada por me mostrarem o verdadeiro significado de amizade.

À Associação Cura+, que marcou o meu percurso durante 3 anos, agradeço por me ter mostrado que “um gesto pode mudar uma vida”. Nesta associação tive a sorte de poder contactar e ajudar pessoas maravilhosas das quais nunca vou esquecer. Nos projetos em que me envolvi sinto, sinceramente, que toda a dedicação investida foi sempre retribuída em dobro e, por essa razão, considero que foi um orgulho e um privilégio ter feito parte desta associação.

A todos, dirijo o meu sincero obrigada.

RESUMO

O presente relatório tem como objetivo descrever a experiência e os projetos desenvolvidos durante o meu período de estágio curricular, constituindo o passo final para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O meu estágio consistiu na aquisição de competências em farmácia comunitária, na Farmácia Trofense (janeiro a abril de 2022) e em farmácia hospitalar, no Hospital Pedro Hispano (maio a julho de 2022).

O relatório de estágio encontra-se dividido em duas partes: a primeira, referente a atividades desenvolvidas em farmácia comunitária e farmácia hospitalar, que surgiram no contexto do dia a dia da prática farmacêutica como necessidades, tanto para os utentes da farmácia ou comunidade em geral, como para a equipa de farmacêuticos dos locais de estágio. Em farmácia comunitária, no sentido de elevar a importância do papel do farmacêutico no aconselhamento realizei: (i) uma pesquisa acerca das práticas de higiene íntima feminina, assim como as características dos produtos a utilizar; (ii) um artigo para a revista “Saúda +” acerca dos compostos presentes nos suplementos alimentares que auxiliam na perda de peso; (iii) uma sessão de informação, no âmbito do Dia Mundial do Sono, numa escola secundária. Paralelamente, em farmácia hospitalar, realizei 3 atividades que consistiram em: (i) fazer um estudo farmacoeconómico entre fármacos biológicos de referência e os seus biossimilares; (ii) analisar o teor de sódio dos principais antibióticos utilizados por via intravenosa e relacionar com os casos de doentes em estado de hipernatrémia; (iii) avaliar a presença de lactose nos fármacos para quimioterapia oral de monitorização adicional dispensados na farmácia de ambulatório, relacionando com os possíveis efeitos gastrointestinais dos fármacos.

Na segunda parte do relatório foram escolhidos 2 temas de desenvolvimento mais aprofundados que assentam numa base científica sólida, sendo estes: (i) a citisiniclina como o fármaco de eleição, atualmente, para o processo de cessação tabágica, que foi transposto como formação interna para a equipa da farmácia; (ii) investigação acerca da eficácia e efeito dos componentes ativos do óleo essencial de lavanda nos distúrbios do sistema nervoso central, nomeadamente, ansiedade, depressão e distúrbios de sono.

ÍNDICE

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Índice anexos	vii
Índice figuras	vii
Índice tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
Parte I	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades	1
3. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	4
Secção B – Farmácia hospitalar	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma de atividades	11
3. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	14
Parte II - Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 - Citisiniclina, o fármaco de eleição na cessação tabágica	21
Tema 2 - O estudo do efeito e eficácia dos constituintes ativos do óleo essencial de lavanda em problemas do sistema nervoso central	34
Conclusão Global	47
Bibliografia	49
Anexo	60

ÍNDICE ANEXOS

Anexo 1 - Formações realizadas no âmbito do Estágio Curricular em farmácia comunitária. ...60	60
Anexo 2 - Panfleto “Higiene íntima feminina” no âmbito do Dia Internacional da Mulher. 61	61
Anexo 3 - Powerpoint “Dia Mundial do Sono” apresentado na escola secundária.....62	62
Anexo 4 - Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2). 66	66
Anexo 5 - Antibióticos administrados por via intravenosa (IV)/intramuscular (IM) e respetiva quantidade de sódio contida em cada ampola ou frasco. 67	67
Anexo 6 - Powerpoint acerca do princípio ativo “citisiniclina” apresentado em farmácia comunitária, no âmbito da formação interna à equipa. 72	72

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1 - Cálculo do custo total de um ano de tratamento com os fármacos utilizados na atividade.....15	15
Figura 2 - Mecanismo de ação da citisina. Imagem adaptada de (83). 23	23
Figura 3 - Turnover de dopamina no núcleo accumbens de ratos. Curvas de dose-resposta segundo a administração oral de vareniclina, citisina e dianiclina, em comparação com o efeito de 1 mg/kg S.C de nicotina e controlos. Adaptada de (87). 27	27
Figura 4 - Afinidade do óleo essencial de lavanda (A) e dos compostos linalol e acetato de linalilo (B) para o recetor NMDA do glutamato, em membranas de cérebro de rato. Adaptado de (113).....38	38
Figura 5 - Estrutura molecular do linalol e acetato de linalilo. Adaptada de (129).....38	38
Figura 6 - Alterações nos scores de ansiedade medidos através da escala VAS. Adaptado de (152).....40	40
Figura 7 - Representação gráfica dos resultados de ansiedade em escala de Hamilton (HAMA). Adaptado de (153).....42	42
Figura 8 - Representação gráfica dos resultados em Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Adaptado de (153).....43	43
Figura 9 - Representação gráfica dos resultados em escala de HAMA (ansiedade). Adaptada de (142).....43	43
Figura 10 - Representação do grau de depressão avaliada segundo escala de Montgomery Åsberg (MADRS). Adaptada de (142). 44	44
Figura 11 - Representação gráfica dos Scores da escala de HAMA durante 6 semanas de tratamento. Adaptada de (157). 45	45

ÍNDICE TABELAS

Tabela 1 - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.	2
Tabela 2 - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas ao longo do estágio	12
Tabela 3 - Composição qualitativa do excipiente lactose nos diferentes fármacos.	19
Tabela 4 – Eficácia agonista e potência da elevada afinidade dos agonistas para o recetor $\alpha 4\beta 2$. EC50, concentração em μM para obter 50% de ativação do recetor. Adaptada de (87).	26
Tabela 5 - Eficácia agonista e potência da elevada afinidade dos agonistas para o recetor $\alpha 4\beta 2$. IC50, concentração em nM para obter 50% de inibição do recetor. Adaptada de (87).	26
Tabela 6 – Principal composição quantitativa e qualitativa do OE de lavanda. Adaptada de (127).....	36
Tabela 7 - Comparação dos scores entre o grupo de intervenção e controlo. ^a Diferença significativa. Scores de ansiedade 1 (medidos antes do procedimento). Scores de ansiedade 2 (medidos 2 minutos após a cateterização). Adaptado de (149).	40

LISTA DE ABREVIATURAS

BCRP - Proteína de Resistência ao Cancro da Mama
BHE - Barreira hematoencefálica
EGCG - Epigallocatequina galato
EMA - Agência Europeia do Medicamento
FDA - Food and Drug Administration
GABA - Ácido gama-aminobutírico
HAMA - Escala de classificação de ansiedade Hamilton
HPH - Hospital Pedro Hispano
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MADRS - Escala de Montgomery–Åsberg
NMDA - N-metil D-Aspartato
Não-REM - *Non- rapid eye movement*
OE – Óleo essencial
OMS - Organização Mundial da Saúde
P-gp - Glicoproteína P
PIM - Preparação Individualizada da Medicação
PNV – Plano Nacional de Vacinação
PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
RCM - Resumo das Características do Medicamento
REM - *Rapid eye movement*
SDIDDU - Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária
SDC- Sistema de Distribuição Clássica
SERT - Transportador da recaptação de serotonina
SF- Serviços Farmacêuticos
SNC - Sistema Nervoso Central
TSN - Terapia de Substituição da Nicotina
TRAg – Teste rápido de antigénio
TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
ULSM - Unidade Local de Saúde de Matosinhos
UEC - Unidade de Ensaio Clínicos
UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório
UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos
UPE - Unidade de Preparação de Estéreis
VAS - Escala Visual Analógica

PARTE I

SECÇÃO A – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Trofense entre o mês de janeiro e maio de 2022 (duração de 4 meses), tendo sido orientada, principalmente, pelo Dr. Miguel Reis.

A Farmácia Trofense localiza-se no Largo São Martinho, Rua Costa Ferreira, com o código postal 4785-298, concelho da Trofa. A localização da Farmácia Trofense justifica uma grande afluência à farmácia durante o seu horário de funcionamento, uma vez que se encontra perto do centro da cidade e muito próxima do centro de saúde da Trofa. Desta forma, no que diz respeito à população que se apresenta na farmácia fazem parte, essencialmente, utentes idosos que frequentam o centro de saúde da Trofa e que aproveitam a proximidade à farmácia para solicitar a medicação crónica prescrita pelo médico. Para além disso, uma grande parte da população que frequenta a farmácia diz respeito a pais que procuram, na farmácia, soluções para os problemas dos seus bebés, desde aconselhamento de produtos de puericultura a dermocosméticos.

No que concerne aos recursos humanos da farmácia, a equipa é constituída por três farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e duas auxiliares, tendo cada um uma função mais específica na farmácia, contribuindo assim, para a harmonização do trabalho realizado.

A Farmácia Trofense dispõe de dois gabinetes de serviços que funcionam para a realização de testes rápidos de antígeno (TRAg), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol total, triglicéridos e glicemia) e ainda consultas de nutrição realizadas por outros profissionais qualificados. Para além disso, a Farmácia Trofense disponibiliza o Programa de Troca de Seringas, a preparação individualizada da medicação e ainda um laboratório de manipulação, cuja atividade segue a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho ⁽¹⁾.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Na **tabela 1** encontra-se um resumo cronológico das atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.

Tabela 1 - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Atividade	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de produtos e medicamentos	✓	✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓
Atendimento ao público		✓	✓	✓
Laboratório de manipulados		✓		
Preparação individualizada da medicação	✓			
Verificação dos prazos de validade		✓	✓	✓
Realização de encomendas		✓		
Conferência de receituário			✓	
Atividade 1			✓	
Atividade 2			✓	
Atividade 3				✓
Formação interna				✓
Formações	✓	✓	✓	✓

A receção de encomendas é realizada no *backoffice* da farmácia, recorrendo, para o efeito, ao sistema informático *4DigitalCare*. Durante todo meu estágio, tive a oportunidade de rececionar e conferir encomendas, armazenar medicamentos e outros produtos farmacêuticos, efetuar devoluções de produtos e etiquetagem dos mesmos e resolução de notas de crédito. Todo este processo rege-se por um conjunto de normas, elaboradas pela Ordem dos Farmacêuticos, que garantem o cumprimento das boas práticas em farmácia comunitária ⁽²⁾.

No primeiro mês de estágio foi possível realizar a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a utentes que já possuíam doenças crónicas, como diabetes, hipertensão ou dislipidemias. Durante a atividade consegui, ainda, aconselhar os doentes para adoção de medidas não farmacológicas no sentido de prevenção de uma possível patologia e, em certos casos, sugeri encaminhamento para o médico. Na Farmácia Trofense é realizada a Preparação Individualizada

da Medicação (PIM) semanal para o Lar de idosos da Misericórdia da Trofa. Neste âmbito, pude observar e realizar a PIM, processo que considero que merece uma atenção redobrada, uma vez que é necessário estar atento a diversos pormenores, tais como as doses dos fármacos, posologia diária e semanal e horários da toma. Assim, qualquer erro pode prejudicar a eficácia e segurança na utilização dos medicamentos, pelo que o farmacêutico detém uma enorme responsabilidade na realização da tarefa.

Nos balcões de atendimento, é possível fazer a dispensa de medicação sujeita e não sujeita a receita médica ⁽³⁾. Inicialmente, assisti ao atendimento dos colegas da farmácia onde consegui aprender quais as perguntas mais pertinentes a fazer aos utentes. Posteriormente, comecei a realizar os atendimentos autonomamente, o que me conferiu uma responsabilidade acrescida. Tive a oportunidade de aconselhar não só produtos de puericultura, como também dermocosméticos, o que me desafiou bastante, pois as exigências dos utentes que pretendiam adquirir estes produtos eram muito distintas e a gama de produtos presentes na farmácia era muito diversificada. Nos medicamentos sujeitos a receita médica assegurei a adesão do doente à terapêutica, forneci as informações acerca da medicação e efeitos adversos, assim como verifiquei possíveis interações medicamentosas e com alimentos. No que diz respeito aos fármacos psicotrópicos assegurei a sua dispensa de acordo com o descrito na Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho ⁽⁴⁾. O primeiro impacto com os utentes foi um desafio, que se relevou uma constante ao longo do estágio, pois todos os dias contactei com doentes muito distintos e com necessidades diferentes. Durante o atendimento, a pesquisa bibliográfica (*infomed*, *pubmed*, *medscape*, *e-lactância*) foi constante, o que me forneceu uma confiança maior no aconselhamento. Adicionalmente, no segundo mês de estágio, iniciei a gestão de prazos de validade garantindo, assim, que os produtos cuja validade se aproximava do término, obtinham prioridade no ato da dispensa. Na Farmácia Trofense a solicitação de medicamentos manipulados é escassa pelo que o laboratório é usado apenas para manipulação de medicamentos de preparação mais simples. No mês de fevereiro tive a oportunidade de preparar um medicamento manipulado - solução alcoólica de ácido bórico à saturação - consultando, para o efeito, o Formulário Galénico Português. Este medicamento é utilizado para aplicação auricular, cuja ação fungistática e bacteriostática contribui para o tratamento de afeções do ouvido. Seguidamente, procedi ao preenchimento da respetiva ficha de preparação e rótulo. A preparação de antibióticos para uso pediátrico foi, também, muito solicitada no atendimento, pelo que consegui aperfeiçoar esta técnica durante todo o estágio.

Durante o meu estágio pude observar a realização de encomendas diárias que decorre segundo um modelo automático, em que o sistema sugere uma encomenda com base no stock mínimo e máximo do produto. Posteriormente, a pessoa responsável avalia a proposta do sistema informático e pode fazer alterações consoante as vendas dos produtos sejam inferiores ou

superiores, no sentido de evitar ruturas de stock ou medicação em excesso. Desta forma, a gestão de stocks revela-se uma tarefa muito importante para o bom funcionamento da farmácia.

Adicionalmente, de forma autónoma, pude fazer encomendas no ato do atendimento, quando o produto solicitado não estava disponível em stock.

Durante o mês de março, foi possível assistir à conferência de receituário e ainda realizar a atividade 1 (panfleto acerca da higiene íntima feminina) e atividade 2 (pesquisa e escrita de um artigo para a Revista Saúde +).

Ao longo de todo o período de estágio, a realização de formações (**Anexo 1**) promovidas pelos diferentes laboratórios, presenciais ou online, permitiu-me obter um maior conhecimento acerca dos produtos existentes na farmácia, melhorando a qualidade do atendimento. Por fim, no mês de abril, para além de dar continuidade às tarefas já iniciadas anteriormente, realizei uma sessão de informação numa escola secundária no âmbito do Dia Mundial do Sono e ainda a formação interna à equipa da farmácia (citisiniclina - fármaco para cessação tabágica).

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Atividade 1 - Higiene íntima feminina

A atividade teve como principal objetivo informar as utentes da Farmácia Trofense da importância de uma boa higiene íntima. Após algumas semanas de experiência em aconselhamento farmacêutico, deparei-me com inúmeras utentes com problemas ao nível do trato urinário e vulvovaginal, nomeadamente infeções bacterianas e fúngicas. Durante os atendimentos, consegui perceber que existia alguma desvalorização relativamente à utilização de um produto específico para a higiene íntima, pelo que considerei pertinente abordar este tema de forma mais aprofundada, de modo a contribuir para a prevenção do aparecimento, e posterior alívio, dos sintomas destas condições. Desta forma, no dia 8 de março, Dia Internacional da Mulher, a atividade foi desenvolvida através da realização de um panfleto (**Anexo 2**) que continha informação e indicações acerca das boas práticas de higiene íntima feminina e das características principais dos produtos a utilizar, com a respetiva explicação do seu modo de utilização no ato de aconselhamento.

Inicialmente enfatizou-se a importância da vulva como a primeira linha de defesa para proteção do trato genital, que se deve, principalmente, ao pH ácido do ambiente vaginal ⁽⁵⁾. O pH vulvar pode variar entre 3,5 e 4,7 e correlaciona-se com a quantidade total de ácido láctico presente, um produto do metabolismo anaeróbio do glicogénio, sendo este regulado pelo estrogénio ⁽⁵⁻⁷⁾. As bactérias responsáveis por esta metabolização são, principalmente, do género *Lactobacillus*, e produzem substâncias antimicrobianas endógenas, tais como bacteriocinas que impedem o crescimento de bactérias patogénicas.

O pH pode ser afetado por fatores internos e externos que influenciam o crescimento microbiano vulvar e o desequilíbrio das espécies bacterianas presentes, resultando em odor desagradável e infecção vulvovaginal ⁽¹⁾. Ao longo das diferentes faixas etárias vão ocorrendo modificações que resultam numa alteração da flora vulvar e, consequentemente, do pH fisiológico ^(5,6). Após a menopausa, e à medida que os níveis de estrogénio diminuem, o pH vaginal aumenta, estando associado ao aumento da colonização por agentes patogénicos ^(5,6), que desencadeiam doenças vulvares ⁽⁵⁾. A fase menstrual e a elevada frequência da atividade sexual podem acarretar consequências negativas, uma vez que os níveis de estrogénio diminuem e o pH se aproxima da neutralidade, o que dificulta o crescimento de *Lactobacillus* ⁽⁶⁾.

Na mulher grávida ocorre um aumento dos níveis de estrogénio, que propicia uma predominância e estabilização de *Lactobacillus*, nomeadamente *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus iners* ⁽⁵⁻⁸⁾, ao contrário do que se verifica para a diversidade da flora vaginal, que diminui ^(5,8). Nesta população, a predominância de *Lactobacillus crispatus* revelou maiores benefícios na produção de ácido láctico, contrariamente à espécie *Lactobacillus iners*, que demonstrou estar mais associada ao parto prematuro e a infeções ^(6,8). Uma possível explicação, prende-se com o facto de, ocasionalmente, a espécie *Lactobacillus iners*, se revelar mais patogénica do que simbiote ⁽⁶⁾. Assim, uma desregulação desta flora pode resultar em complicações durante a gravidez ^(7,9), como por exemplo parto prematuro ⁽⁷⁾, pelo que é necessária especial atenção à higiene íntima nesta fase.

O produto de limpeza tem como função permitir a eliminação de resíduos e secreções, não esterilizando a região (constituída, desejavelmente, por bactérias). Os principais requisitos a cumprir são: detergência suave (formar pouca espuma); não provocar a secura ou irritação da mucosa vaginal; manter a emulsão hidrolipídica da pele (função de barreira e hidratante); manter o pH ligeiramente ácido; ter uma ação neutralizante de odores ^(5,9). Para o efeito, estes produtos incorporam, essencialmente, os seguintes ingredientes: ácidos gordos (manutenção do filme lipídico); ácido láctico (regulador de pH e hidratante); glicerina (humectante); alfabisabolol e aveia (anti irritantes); alantoína e pantenol (regeneradores e protetores) ⁽⁹⁾. No que concerne à formulação do produto, deve dar-se preferência aos sabonetes líquidos em detrimento dos sólidos, uma vez que estes últimos apresentam, normalmente, um pH mais alcalino e um poder detergente superior, contribuindo para uma maior secura da pele e criação de um ambiente mais hostil à colonização por *Lactobacillus*. Para além disso, existe maior probabilidade da utilização compartilhada dos produtos sólidos por outras pessoas do domicílio, aumentando o risco de contaminação ⁽⁹⁾. Por fim, foi realçado que, em caso de infeção, as utentes deveriam procurar tratamentos específicos junto do médico, e que uma boa prática de higiene pode contribuir para aliviar os sintomas, mas não deve ser considerada como tratamento ⁽⁹⁾.

Durante a realização da atividade foi possível perceber a importância dos componentes presentes nos produtos de higiene íntima. Para além de potenciarem os efeitos de barreira da pele,

mantêm o pH fisiológico, permitindo obter condições favoráveis à colonização das bactérias protetoras, em caso de infeção. Adicionalmente, as medidas a adotar para uma boa higiene auxiliam na manutenção de uma flora microbiana mais saudável, prevenindo o crescimento de bactérias que a desequilibram. Estas medidas incluem, principalmente, os cuidados a ter durante a atividade física, sexual e período menstrual, assim como procuram explicar a forma adequada de proceder à higienização íntima e respetiva duração. Perante a atividade, consegui perceber que mesmo após a realização do panfleto, muitas utentes ainda se mostraram muito reticentes relativamente ao uso destes produtos, alegando que apenas a utilização de gel de banho corporal será suficiente, pois nunca tiveram problemas vulvovaginais que não considerassem “normais”. Por outro lado, outra parte das utentes, revelou utilizar um produto específico e solicitaram um melhor aconselhamento quando as abordei acerca do tema. No geral, esta atividade foi extremamente enriquecedora a nível pessoal, pois consegui aprender sobre o tema e melhorar o meu aconselhamento, no entanto, a transmissão da mensagem pretendida para a população alvo, ficou abaixo da expectativa criada inicialmente.

Atividade 2 - Revista Saúde + – Constituintes ativos presentes nos suplementos alimentares que auxiliam no processo de perda de peso

No sentido de dar resposta a uma proposta realizada pela Revista “Saúde +” à Farmácia Trofense, foi desenvolvido um artigo acerca das substâncias ativas contidas nos suplementos alimentares que contribuem e auxiliam no processo de perda de peso. Para o efeito, tive a oportunidade de participar na pesquisa e investigação da base científica para a elaboração do mesmo. Desta forma, foram reunidos os principais compostos presentes nos suplementos alimentares, e de um modo simplificado, foram descritos os mecanismos de ação assentes no uso dos diferentes suplementos.

Uma dieta equilibrada aliada à prática de atividade física são as melhores formas de manter um peso adequado e desejável ⁽¹⁰⁾. Para além disso, para auxiliar no processo de perda de peso, estão disponíveis alguns suplementos alimentares com compostos que exercem uma ação benéfica através da limitação e atraso da absorção de lípidos ou hidratos de carbono.

O chá verde é constituído, principalmente, por polifenóis, como as catequinas, e pela cafeína ^(11, 12). Destas catequinas destaca-se a epigallocatequina galato (EGCG), que constitui o componente responsável pela inibição da enzima Catecol O-Metiltransferase. Esta inibição aliada à ação sinérgica da cafeína, resulta no aumento de noradrenalina, que contribui para termogénese e oxidação de ácidos gordos ^(11, 13, 14). Para além disso, estes componentes têm a capacidade de inibir as enzimas pancreáticas lipase, glucosidase e amilase e, ainda, modificar a microbiota intestinal ^(15, 16). A inibição da lipase conduz a uma menor absorção de ácidos gordos no trato gastrointestinal, enquanto que a inibição da amilase e da glucosidase impede a digestão e a absorção de hidratos de carbono ⁽¹⁷⁾. Esta inibição produz um aumento da presença de hidratos de

carbono não digeridos, que contribuem para a ativação da proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK) ⁽¹²⁾. Esta enzima desempenha um papel na homeostase energética das células e, quando ativada pela presença da EGCG, contribui para redução da lipogénese e aumento da lipólise, mecanismo que auxilia na indução da perda de peso ^(12, 17). Por outro lado, a ingestão de glucomanano (fibra solúvel) poderá contribuir para o prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico resultando, assim, num aumento da saciedade e numa diminuição da concentração de glucose pós-prandial. Para além disso, o glucomanano é capaz de absorver até 50 vezes o seu peso em água e não é digerido pela amilase salivar e pancreática. Deste modo, este composto passa relativamente inalterado para o cólon, onde é fermentado pela microbiota intestinal ⁽¹⁷⁾, o que contribui para o seu mecanismo de ação.

O quitosano é um polissacarídeo que estabelece ligações hidrofóbicas com o colesterol proveniente da dieta, ajudando na diminuição da sua absorção. Além disso, o quitosano tem demonstrado diminuir a peroxidação lipídica em estudos *in vivo* em ratinhos, sugerindo um possível papel antioxidante. Adicionalmente, estudos *in vitro* demonstraram que o quitosano pode modular a secreção de adipocina e inibir a adipogénese ⁽¹⁷⁾.

Adicionalmente, o guaraná é uma planta, cujos frutos e sementes são ricos em catequinas e metilxantinas. Estes constituintes têm a capacidade de inibir a adipogénese ^(17, 18), regular a ação da adiponectina e diminuir os níveis de leptina ⁽¹⁸⁾. A leptina é uma hormona indicativa de saciedade ainda que, em indivíduos com obesidade, se encontre, normalmente, em níveis elevados, facto que justifica uma redução da sensibilidade à mesma ⁽¹⁹⁾. Desta forma, uma diminuição da hiperleptinemia parece contribuir para o controlo do apetite ⁽¹⁸⁾. Complementarmente, estes compostos permitem manter a homeostase da glucose, diminuindo a resistência à insulina. Deste modo, estes mecanismos são capazes de atrasar o esvaziamento gástrico, contribuindo para o aumento da saciedade durante mais tempo e controlo do apetite ⁽¹⁸⁾.

A utilização de suplementos que atuam no metabolismo dos ácidos gordos suporta-se, especialmente, no composto ativo ácido linoleico conjugado. Supõe-se que o seu mecanismo de ação assenta na diminuição do tamanho dos adipócitos e na alteração da diferenciação dos mesmos, regulando assim, o metabolismo dos lípidos. Para além disso, sugere-se que conduza a uma maior ativação dos recetores PPAR- γ e citocinas pró-inflamatórias. Por conseguinte, estes mecanismos resultam na oxidação de ácidos gordos ⁽¹⁷⁾ e aumento do metabolismo lipídico, nomeadamente através da redução dos níveis plasmáticos de triglicéridos e colesterol de baixa densidade ⁽¹⁵⁾.

Os suplementos alimentares que exercem efeitos benéficos no metabolismo da glucose incluem principalmente, o picolinato de crómio, que pode contribuir para o aumento da sensibilização à insulina nos recetores de glucose cerebrais ^(15, 17, 20), levando assim ao aumento do metabolismo da glucose e consequentemente, a um maior gasto de energia (termogénese) ⁽¹⁷⁾. Para além deste, a L-carnitina contribui também, para a diminuição da resistência à insulina e

estimula o metabolismo de glucose. Adicionalmente, atua na oxidação de ácidos gordos (β -oxidação), através da facilitação do transporte de ácidos gordos de cadeia longa para as mitocôndrias ⁽¹⁷⁾.

Em conclusão, percebe-se que para além de uma dieta equilibrada e prática regular de exercício físico, os compostos ativos presentes nos suplementos alimentares podem auxiliar no processo de emagrecimento através de vários mecanismos que assentam, principalmente, no prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico, aumento do processo de termogénese, diminuição da absorção de hidratos de carbono e lípidos e aumento do metabolismo dos mesmos. No entanto, é importante referir que os suplementos se destinam a complementar a alimentação e não a substituí-la, pelo que devem sempre ser aconselhados por profissionais de saúde, tendo o farmacêutico um papel diferenciador no esclarecimento de dúvidas e direcionamento para uma escolha mais personalizada.

Atividade 3 - Sessão de informação Dia Mundial do Sono

Durante o meu estágio na Farmácia Trofense decorreu o Dia Mundial do Sono e, tendo em conta que muitos utentes recorrem à farmácia à procura de soluções para problemas do sono, principalmente os mais idosos, considerei que abordar e aumentar a sensibilização para este tema seria fundamental. No entanto, decidi realizar uma formação no âmbito escolar, nomeadamente, para alunos do 10 e 11º anos, uma vez que se verifica uma diminuição do número de horas de sono em idades mais precoces ⁽²¹⁾. Assim, considero que a prevenção é, sem dúvida, a melhor forma de atuar de modo a evitar o surgimento ou agravamento de problemas no futuro. Nesta atividade, realizei uma apresentação *powerpoint* (**Anexo 3**) que consistiu em aumentar o conhecimento sobre o sono, as suas principais características e hábitos saudáveis.

O sono é um processo fisiológico complexo que é regulado por mecanismos celulares e moleculares. Atualmente, é bastante evidente que o sono é essencial para muitas funções vitais, incluindo a conservação de energia, desintoxicação de resíduos que causam efeitos nefastos e produção de proteínas e anticorpos que fortalecem o sistema imunitário ⁽²²⁾. Para além disso, o sono desempenha um papel importante na regulação do apetite por diminuição da hormona da fome (grelina) e aumento da hormona da saciedade (leptina) ^(23, 24). O sono contribui, ainda, para a transferência de informação e conhecimento que se obtém durante o dia e que passa para a memória durante a noite ⁽²²⁾, e a regulação emocional durante o sono REM (*rapid eye movement*), amenizando as relações afetivas ⁽²⁵⁾. A regulação do sono e da vigília baseia-se numa interação equilibrada entre redes promotoras de vigília no tronco cerebral e no hipotálamo e redes promotoras de sono, que se inibem mutuamente ⁽²²⁾. A rede de promoção do despertar e que permite manter a vigília inclui, principalmente, a libertação de neurotransmissores excitatórios, tais como a serotonina, dopamina, histamina, noradrenalina e acetilcolina. ^(22, 26, 27) Pelo contrário durante o sono, o tálamo não se encontra funcional, pelo que não há envio de informação ao

hipotálamo e, por isso, deixa-se de perceber o que ocorre no exterior. Este processo é regulado por neurotransmissores inibitórios, tais como o GABA ^(22, 27).

Durante o processo de adormecimento podem distinguir-se dois tipos de sono: sono REM e sono não-REM (*non-rapid eye movement*), sendo este último constituído por três fases. A fase 1 do sono não-REM é a passagem do estado de vigília para o estado de sono, caracterizando-se por um sono leve e algum relaxamento do corpo. A fase 2 do sono não-REM é um período de sono que precede o sono mais profundo, onde a temperatura corporal desce, os batimentos cardíacos e respiração ficam lentos, os músculos relaxam ainda mais e os movimentos oculares param. A fase 3 do sono não-REM é o período de sono profundo em que as ondas cerebrais se tornam ainda mais lentas ^(26, 27). Por outro lado, o sono REM ocorre cerca de 90 minutos após adormecer e repete-se em ciclos regulares ao longo da noite ⁽²⁷⁾. Nesta fase, os olhos movem-se rapidamente, a atividade das ondas cerebrais aumenta, a respiração torna-se cada vez mais rápida e irregular, e o ritmo cardíaco e pressão sanguínea aumentam para níveis próximos do estado de vigília. A maior parte dos sonhos ocorre durante o sono REM ^(26, 27).

O ciclo de sono-vigília é regulado pelo ritmo circadiano que diz respeito a alterações físicas, mentais e comportamentais compostas por ciclos de, aproximadamente, 24 horas. Estes ciclos são responsáveis por nos manter alerta ou com sono em intervalos regulares (ciclo do sono-vigília) ⁽²⁸⁾. Um relógio central localizado no hipotálamo coordena todos os relógios biológicos que realizam funções específicas, tais como os hábitos alimentares, regulação da temperatura corporal ^(28, 29) e libertação de hormonas ⁽²⁸⁾. Estes relógios são estimulados, essencialmente, pela luz que recebem, e por isso à noite, com a ausência de luz, o hipotálamo comunica ao cérebro que necessita de libertar melatonina, para que o organismo entenda a necessidade de dormir ^(28, 29).

O número de horas de sono recomendadas é atribuído consoante a faixa etária para pessoas saudáveis e que não sofrem de distúrbios do sono, havendo um intervalo acima e abaixo do recomendável que é, assim, considerado aceitável ⁽³⁰⁻³³⁾. Quando este número de horas recomendadas ou aceitáveis não é cumprido, surgem problemas na qualidade ou quantidade de sono tais como: (i) parassónias que incluem o sonambulismo e falar durante a noite; (ii) distúrbios do ritmo circadiano causados pelo *jet lag* e trabalho por turnos ⁽³⁴⁾; (iii) hipersónias que incluem a narcolepsia e síndrome do sono insuficiente; (iv) distúrbios respiratórios tal como apneia do sono e (v) distúrbios do movimento tais como bruxismo e síndrome das pernas inquietas ^(27, 34, 35). Desta forma, a privação do sono, seja involuntária ou voluntária, pode conduzir a consequências físicas e mentais graves. Entre elas incluem-se a alteração no raciocínio, concentração e humor, depressão e ansiedade ⁽²¹⁾, aumento das doenças cardiovasculares ⁽²⁷⁾ e obesidade ^(27, 36). No sentido de prevenir estes problemas existem recomendações específicas, para adultos e crianças, sobre como obter um sono saudável, que compreendem a realização de exercício físico pelo menos 30 minutos por dia e evitar nas 3 a 4 horas antes de deitar; horários regulares de deitar e levantar; evitar comer pelo menos 2 a 3h antes de dormir, sem consumo de álcool e com redução de líquidos

à noite; evitar a luminosidade dos ecrãs à noite e consumo de tabaco e bebidas com cafeína (café, chá verde e preto, *coca-cola*, entre outros) a partir do final da tarde ^(37, 38).

Após a atividade foi possível perceber a importância e o impacto que as medidas básicas de higiene do sono podem ter na melhoria da sua função e, consequentemente, na prevenção de problemas mais graves que poderão afetar a performance escolar e vida pessoal dos adolescentes. A prevenção constituiu, assim, um dos principais objetivos desta sessão de informação na escola, a qual foi muito bem recebida pelos estudantes. Desde o início ao fim da apresentação, colocaram questões e partilharam testemunhos sobre os seus problemas. Adicionalmente, solicitaram soluções, as quais tentei providenciar sempre que possível, e quando não consegui, tentei incitar à realização de uma consulta com um médico especialista. Nesta formação, senti que fiz a diferença na perspetiva dos estudantes e que os auxiliei a alterar hábitos de vida pouco saudáveis, que são tão característicos nestas idades, nomeadamente, no que diz respeito ao prolongamento da hora de deitar e às poucas horas de sono.

SECÇÃO B – FARMÁCIA HOSPITALAR

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio em farmácia hospitalar decorreu no Hospital Pedro Hispano (HPH) desde maio até à primeira semana de julho, sob a orientação da Dr.^a Inês Babo.

A Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM) foi criada, em 1999, pelo Serviço Nacional de Saúde com o intuito de melhorar os cuidados de saúde que eram prestados à comunidade, neste caso à residente no concelho de Matosinhos. A ULSM é uma entidade pública empresarial constituindo, assim, um estabelecimento público dotado de personalidade jurídica, autonomia administrativa, financeira e patrimonial e natureza empresarial ⁽³⁹⁾. A ULSM integra o Hospital Pedro Hispano e o Agrupamento de Centros de Saúde de Matosinhos, que agrupa as unidades funcionais dos Centros de Saúde de Matosinhos, Leça da Palmeira, Senhora da Hora e S. Mamede Infesta, e também a Unidade de Saúde Pública de Matosinhos, o Centro de Diagnóstico Pneumológico, e o Serviço de Atendimento a Situações Urgentes, garantindo a prestação de Cuidados de Saúde Primários à população do concelho de Matosinhos ⁽⁴⁰⁾.

A Direção dos Serviços Farmacêuticos (SF) é da responsabilidade da farmacêutica hospitalar Dr.^a Cristina Paiva. Os recursos humanos dos SF do HPH são constituídos por uma equipa multidisciplinar que garante o bom funcionamento dos serviços, sendo composta por: 15 Farmacêuticos e 18 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT). Adicionalmente, os SF têm o apoio do Departamento de Logística, composto por técnicos auxiliares e assistentes operacionais.

No que diz respeito aos serviços disponibilizados, o HPH encontra-se dividido em várias unidades:

- Distribuição de medicamentos: Sistema de Distribuição Individual em Dose Unitária (SDIDDU) e Sistema de Distribuição Clássica (SDC);
- Unidade de preparação de estéreis (UPE);
- Unidade de Ensaio Clínicos (UEC);
- Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC);
- Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA).

Para além destes serviços, os farmacêuticos integram várias comissões, nomeadamente, a Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Controlo de Infecção e Resistência a Antibióticos e Comissão de Ética para a Saúde.

2. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

A **tabela 2** apresenta um resumo cronológico das atividades realizadas ao longo do estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 2 - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas ao longo do estágio

9-20/05	23-27/05	30/05 a 3/06	6-10/06	13-17/06	20-24/06	27/06 a 1/07
SDIDDU	Sistema de distribuição de medicamentos	UPE e seleção e aquisição de produtos farmacêuticos	UEC, acompanhamento da visita médica e atividade 1	UPC	UFA e atividade 1, 2 e 3	SDIDDU e atividade 1, 2 e 3

No SDIDDU tive a oportunidade de acompanhar os farmacêuticos na validação de prescrições médicas, realizada através de um programa informático e auxiliar no processo de pesquisa bibliográfica para confirmação da prescrição. Adicionalmente, assisti ao contacto com o médico para discussão da melhor estratégia a adotar e correção dos erros detetados. Desta forma, consegui perceber a importância do papel do farmacêutico na prevenção de complicações graves nos doentes, aumentando a segurança no uso do medicamento. Nesta unidade tive a oportunidade de auxiliar no processo de dispensa de hemoderivados e fármacos estupefacientes. No caso dos hemoderivados, a dispensa é feita por um farmacêutico diretamente ao doente, na maioria dos casos para um período de 24 horas, segundo o Despacho conjunto n.º 1051/ 2000, 30 de outubro ⁽⁴¹⁾, exceto no Serviço de Medicina Intensiva e Serviço de Urgência, uma vez que estas unidades apresentam stock próprio. Para os fármacos psicotrópicos, os farmacêuticos confirmam os gastos e a necessidade do pedido dos serviços, disponibilizando-os para reposição de stock, segundo o Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro ⁽⁴²⁾. Os fármacos psicotrópicos e estupefacientes são submetidos a um controlo especial, pelo que diária e semanalmente, pude participar na contagem do stock de medicamentos que foram dispensados aos serviços e que se encontram na sala de acesso restrito.

Na distribuição de medicamentos é possível distinguir a distribuição individual diária em dose unitária e a distribuição clássica. A distribuição individual em dose unitária consiste na preparação de malas de medicação para 24h para os doentes presentes no internamento, realizada pelos TSDT. Nesta área consegui auxiliar na preparação das malas e detetar erros cruciais para a prevenção do envio de doses incorretas. No que diz respeito à distribuição clássica, esta engloba a reposição de stocks aos serviços do hospital onde não é realizada a distribuição de dose unitária. A minha experiência consistiu em acompanhar a preparação das caixas de medicação e a deslocação aos serviços e reposição do respetivo stock.

Na UPE, cujo objetivo é preparar e garantir a qualidade da preparação estéril, pude intervir na validação da prescrição médica, através da realização de cálculos para manipulação.

Para além disso, auxiliei na elaboração dos rótulos e ficha de preparação, e posterior manipulação das bolsas para nutrição parentérica na câmara de fluxo laminar horizontal. Esta fase é particularmente entusiasmante, devido ao meu interesse pela área da manipulação, sendo também uma das mais críticas e importantes em todo o processo, pois um manuseamento ou medição incorreta, poderá colocar em risco a saúde do doente.

No que concerne à gestão de stocks pude acompanhar a realização de encomendas de medicação hospitalar. Neste âmbito, fui capaz de perceber que as encomendas de stocks são essenciais para que a farmácia funcione da forma mais harmoniosa possível. A atenção redobrada na gestão de stocks impede o desperdício de medicação que poderá estar a perder rotatividade. Por outro lado, é possível evitar a rutura de stocks em situações de aumento da utilização de determinados fármacos. Para que as encomendas sejam geradas é utilizado o método *Kanban*, que consiste na colocação de um cartão no local de armazenamento junto ao respetivo fármaco, na zona de stock mínimo. Assim, à medida que a medicação é dispensada e chega à zona do *Kanban*, o farmacêutico responsável realiza as encomendas.

Na UEC, o farmacêutico é o responsável por todo o circuito do medicamento, nomeadamente por garantir a receção, armazenamento (monitorização das condições de temperatura e humidade) e identificação, gestão do "stock", dispensa/preparação, informação ao participante, registos, devoluções, controlo do inventário do medicamento experimental e arquivo de informações. Nesta unidade, para além de acompanhar todo este circuito realizei o curso de Boas Práticas Clínicas, da *Global Health Training Center* (**Anexo 4**).

Na visita médica pude acompanhar a farmacêutica responsável pelo serviço de medicina intensiva, onde consegui assistir à reunião composta por médicos, farmacêuticos e enfermeiros e debate acerca dos problemas e terapêuticas instituídas nos doentes do serviço. Neste campo foi interessante perceber que o farmacêutico pode participar atenta e ativamente no estado de saúde dos doentes e fazer parte de equipas multidisciplinares.

A UPC tem como objetivo a preparação de fármacos citotóxicos e de outras terapêuticas imunológicas que requeiram a mesma forma de manipulação. Na validação de prescrições, o farmacêutico tem um papel preponderante na prevenção de erros da prescrição médica. Nesta área tive a oportunidade de auxiliar no processo de preparação dos tabuleiros com material e fármacos necessários para posterior preparação dentro da câmara de fluxo laminar vertical, o que requer uma enorme atenção e responsabilidade. Adicionalmente, no fim do processo procede-se à libertação do lote e verificação final da preparação antes do envio ao doente.

Na farmácia de ambulatório do HPH dispensa-se, perante uma receita médica, a medicação para os utentes do hospital de dia e alguns doentes de estabelecimentos privados, para patologias específicas e estabelecidas segundo a Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho ⁽⁴³⁾, de forma gratuita. Os medicamentos mais dispensados englobam, essencialmente, o tratamento de doentes oncológicos, doenças hematológicas, doentes com VIH, hepatite, esclerose múltipla ou

com enxaquecas e medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase, por exemplo. O papel do farmacêutico é muito importante nesta área, pois constitui o último filtro de informação que passa pelo doente, tendo a função de informar o mesmo sobre a utilização da medicação e efeitos adversos, assim como detetar possíveis erros na prescrição, cruciais para o bom resultado da terapêutica instituída.

3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

Atividade 1 - Balanço farmacoeconómico – fármacos biossimilares

No âmbito do estágio hospitalar foi-me proposto estudar e avaliar o valor gasto versus poupado, na eventualidade, dos doentes que utilizam rituximab 500mg e 100mg por administração intravenosa, etanercept 50mg caneta por administração subcutânea e adalimumab 40mg/0,4mL e 40mg/0,8mL por administração intravenosa, terem iniciado a terapêutica em 2022 com os fármacos biossimilares mais recentes no mercado e, também, menos dispendiosos.

No que diz respeito à definição de medicamento biológico, segundo o documento de consenso emitido pela Comissão Europeia: *“Os medicamentos biológicos (também designados como “biofarmacêuticos”) são compostos por proteínas, tais como as hormonas (hormonas de crescimento, insulinas, eritropoietinas), as enzimas produzidas naturalmente no organismo humano ou os anticorpos monoclonais, mas também por produtos derivados do sangue, medicamentos imunológicos, como os soros e as vacinas, alérgenos e produtos de tecnologia avançada, tais como os medicamentos de terapia genética e celular. Como todos os medicamentos, os biológicos interagem com o organismo para produzir um efeito terapêutico, mas os mecanismos que utilizam variam em função do medicamento e das indicações terapêuticas.”* ⁽⁴⁴⁾.

No que concerne à definição de medicamento biossimilar, segundo o documento de consenso emitido pela Comissão Europeia: *“Um medicamento biossimilar é desenvolvido de modo a ser altamente similar a um medicamento biológico existente. Este medicamento biológico existente é um medicamento que já foi aprovado e utilizado na UE, e é designado por “medicamento de referência”. Quando este deixa de estar protegido pela respetiva patente e o seu período de exclusividade termina, o medicamento biossimilar pode ser introduzido no mercado. Por «altamente similar» entende-se que o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência são essencialmente iguais, embora possam existir ligeiras diferenças nas suas substâncias ativas. Tais diferenças decorrem do facto de estas substâncias ativas serem normalmente moléculas grandes e complexas e serem produzidas por células vivas.”* ⁽⁴⁵⁾.

Inicialmente, o processo para realização da atividade passou por retirar uma listagem de todos os novos doentes que iniciaram terapêutica com estes fármacos em 2022, a partir do sistema informático “Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento”. Perante os resultados,

foi feita uma pesquisa, doente a doente, de qual a patologia envolvida e justificação de uso para cada um dos fármacos. Para o efeito, foi consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos fármacos, o formulário nacional do medicamento através da plataforma da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), o *uptodate* e *medscape*, no sentido de perceber se o fármaco estava a ser utilizado com o uso aprovado no RCM, ou uso *off-label*. Posteriormente, foram verificadas as posologias que os doentes deveriam seguir e foi feita a respetiva comparação com a prescrição do médico no diário clínico através da plataforma digital do hospital. Após todos os dados serem recolhidos foram, então, transcritos para uma tabela *Excel* e realizados os cálculos dos gastos com a utilização dos medicamentos biológicos de referência e usados presentemente no hospital, e os gastos caso os doentes tivessem iniciado terapêutica com os fármacos biossimilares mais económicos existentes no mercado. Desta forma, foi calculado o custo anual da terapêutica para cada um dos doentes.

Nesta atividade foi utilizada uma amostra total de 71 doentes e, consultando a **figura 1**, pode-se observar o preço de cada um dos fármacos biológicos originais e biossimilares e respetivas patologias diagnosticadas. Após o cálculo do custo total de um ano de tratamento para cada um dos doentes, conclui-se que seria possível poupar cerca de 174 448 euros, sendo, em média, uma poupança de 2 457 euros por doente.

Preços fármacos biológicos de referência e biossimilares			
Fármaco referência	Preço	Fármaco biossimilar	Preço
Adalimumab SC caneta 40mg/0,8ml (Imraldi)	120 €	Adalimumab SC caneta 40mg/0,8ml	38,15 €
Adalimumab SC caneta 40mg/0,4ml (Humira)	120 €	Adalimumab SC caneta 40mg/0,4ml	38 €
Etanercept (Enbrel) SC caneta 50mg	137,86 €	Etanercept SC caneta 50mg	65,00 €
Rituximab 100mg/10ml (Truxima)	815,11 €	Rituximab 100mg/10ml	47,00 €
Rituximab 500mg/50ml (truxima)	652,10 €	Rituximab 500mg/50ml	168,00 €

Indicações terapêuticas			
Rituximab 500mg/50ml (truxima)		Adalimumab SC caneta 40mg/0,4ml (Humira)	
Macroglobulinemia	2 doentes	Proctosigmoidite ulcerativa	2 doentes
Leucemia linfocítica crónica	4 doentes	Doença de Crohn	9 doentes
Pênfigo vulgar	1 doente	Espondilartropatia com uveíte associada	2 doentes
Linfoma folicular	3 doentes	Espondilite anquilosante	3 doentes
Linfoma não Hodgkin	10 doentes	Doença de Behçet com uveíte	1 doente
Poliangeíte microscópica	1 doente	Uveíte	1 doente
Linfoma de Hodgkin	1 doente	Artrite psoriática	1 doente
Pneumonite de hipersensibilidade fibrótica progressiva e refratária ao tratamento convencional	1 doente	Psoríase	1 doente
Doença pulmonar intersticial	1 doente		20 doentes
Anemia hemolítica autoimune	1 doente	Etanercept (Enbrel) SC caneta 50mg	
Doença relacionada com a imunoglobulina G4	1 doente	Espondilite anquilosante	1 doente
Esclerose sistémica	1 doente		
Síndrome nefrótica	7 doentes	Adalimumab SC caneta 40mg/0,8ml (Imraldi)	
Doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 em doente com HIV	1 doente	Hidradenite supurativa	2 doentes
Encefalopatia de Hashimoto e Síndrome de Sjögren	1 doente	Espondilartropatia	1 doente
	36 doentes	Espondilite anquilosante com uveíte	1 doente
		Artrite psoriática	1 doente
		Colite ulcerosa	1 doente
		Psoríase	5 doentes
		Doença de Crohn + psoríase	1 doente
		Doença de Crohn	2 doentes
			14 doentes

Cálculo final do custo de tratamento para um ano com todos os fármacos	
Fármacos biológicos de referência num ano	249 490,02 €
Fármacos biossimilares num ano	75 041,06 €

Figura 1 - Cálculo do custo total de um ano de tratamento com os fármacos utilizados na atividade

Com esta atividade foi possível perceber a enorme diferença de custos entre os medicamentos biológicos de referência e os biossimilares, e consequentemente a poupança que se teria na aquisição dos medicamentos biossimilares. Este valor ronda os milhares de euros, que se pode justificar pelo facto de o desenvolvimento de fármacos biológicos acarretar mais custos

comparativamente com os bioequivalentes. Neste sentido, a disponibilização dos fármacos bioequivalentes apresenta uma alternativa menos dispendiosa que impacta, grandemente, o acesso dos doentes aos medicamentos, uma vez que mais utentes podem beneficiar dos mesmos. De facto, considero que estes balanços financeiros e a gestão da utilização destes fármacos são essenciais, uma vez que a sua aquisição representa uma maior sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde, especificamente, do Serviço Nacional de Saúde, ao permitir abordar a existência de novas opções de tratamento. Adicionalmente, a poupança gerada poderia ser utilizada como verba para investimento, permitindo assim elevar a qualidade dos SF.

Atividade 2 - Avaliação do teor de sódio dos principais antibióticos utilizados no HPH

No âmbito do estágio hospitalar foi-me pedido que avaliasse o teor de sódio dos principais antibióticos utilizados por administração intravenosa no HPH. O principal objetivo da atividade foi auxiliar os farmacêuticos responsáveis pela validação farmacêutica a obterem maior informação sobre os antibióticos que contêm maiores quantidades de sódio. Neste sentido, no ato da validação haverá um maior controlo na administração destes fármacos, nos doentes em estado de hipernatremia.

A hipernatremia é um problema comum encontrado especialmente, em doentes hospitalizados ⁽⁴⁶⁾ e corresponde a uma concentração sérica de sódio superior a 145 meq/L, refletindo um défice hídrico em relação aos níveis de sódio total e está associada à hipertonidade do soro ⁽⁴⁷⁾. A primeira linha de resposta à hipernatremia é o mecanismo de concentração renal da urina que previne o esgotamento da água e desenvolvimento de hiperosmolaridade, e a estimulação do mecanismo central da sede ⁽⁴⁸⁾. Estes dois mecanismos são suficientes para prevenção desta condição, a menos que o acesso à água seja restrito ou não esteja disponível, ou que um distúrbio neurológico esteja presente, o qual impeça o acesso à água ou o despoletar do estímulo do centro da sede ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

As várias etiologias potenciadoras da hipernatremia, que conduzem a uma alteração no volume extracelular corporal ⁽⁴⁷⁾, podem dever-se a perda de água livre e solutos, aumento da quantidade total de solutos corporal ou uma combinação de ambos os fatores ⁽⁴⁹⁾. A etiologia mais frequente consiste na perda do mecanismo da sede (hipodipsia) ⁽⁴⁸⁾ que ocorre, essencialmente, em doentes com estado mental alterado (doença crítica, sedação e problemas neurológicos). Adicionalmente, a hipodipsia pode revelar-se quando não se verifica a ingestão de água em quantidade suficiente, como por exemplo, em doentes lactentes, geriátricos ou entubados com restrição de líquidos ⁽⁴⁹⁾. Outras etiologias relevantes incluem a perda de água, que pode dever-se a uma causa renal. Neste caso inclui-se a hiperglicemia (pode conduzir à glicosúria), ingestão de manitol, hiperuremia ^(47, 48), diabetes com envolvimento de menor produção ou resistência vasopressina ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ e o uso de diuréticos ^(47, 48). Por outro lado, a perda de água pode ocorrer por

via extra renal, nomeadamente, através de situações como vômitos, ⁽⁴⁶⁾ diarreia, ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ febre, temperatura elevada no ambiente, prática de exercício físico ou existência de queimaduras ⁽⁴⁸⁾.

Adicionalmente, a hipernatremia pode dar-se devido a um aumento da concentração plasmática de sódio através da administração de soros salinos hipertónicos, solução de bicarbonato de sódio e solução de cloreto de sódio a 0,9% ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ ou hiperaldosteronismo primário (condição caracterizada pela produção de níveis elevados de aldosterona) ^(47, 50).

As manifestações clínicas de hipernatremia mais comuns podem incluir vômitos, náuseas, sede intensa ⁽⁴⁸⁾, letargia, irritabilidade, inquietação e astenia. No caso de estados mais graves (valores superiores a 160 meq/L) pode originar-se hiperreflexia, convulsões, coma e morte ⁽⁴⁷⁾.

Nas situações em que os doentes apresentam análises com valores indicativos de hipernatremia e, simultaneamente, sintomatologia associada, é necessário fazer uma correção da condição através da administração de soluções salinas isotónicas (cloreto de sódio a 0,9%), soluções de dextrose a 5% ou soluções salinas hipotónicas (cloreto de sódio a 0,45%), administração da hormona antidiurética ou reposição de água, restrição de fontes de sódio (fármacos ou dieta) ou restrição da toma de fármacos diuréticos ^(47, 48).

Adicionalmente, nos doentes a fazer correção da hipernatremia e tratamento de outras patologias, o tratamento de uma infeção que implique a administração de antibióticos por via intravenosa torna relevante a supervisão do teor de sódio destes fármacos, no sentido de prevenir o agravamento desta condição. Com a tabela realizada (**Anexo 5**) consegui identificar uma situação muito relevante, e que pode ter impacto na prática clínica. Para a administração de 500mg de flucloxacilina, em caso de doentes com restrição de sódio, será preferível a administração a partir de um frasco de flucloxacilina de 2000mg ao invés de um frasco de flucloxacilina de 500mg, pois o primeiro irá contribuir com uma menor quantidade de sódio comparativamente com o frasco de 500mg. Desta forma, a avaliação de um ajuste na posologia ou até alteração da escolha dos fármacos torna-se fundamental para uma melhor monitorização dos valores de sódio e resolução da hipernatremia.

Com esta atividade, percebe-se que a hipernatremia é um problema comum a nível hospitalar e que por isso, os farmacêuticos, no ato de validação, têm de ter especial atenção a esta condição e tentar avaliar se as terapêuticas prescritas pelo médico não interferem com a situação. Devido ao facto de muitos dos internamentos se deverem a infeções adquiridas em comunidade ou em ambiente hospitalar, e ser necessário a administração de antibióticos por via intravenosa, torna-se imperativo estar atento aos seus excipientes. No que diz respeito às quantidades de sódio, esta avaliação torna-se ainda mais importante em doentes com hipernatremia. Segundo a análise da tabela, percebe-se que os antibióticos que mais podem contribuir para o agravamento da hipernatremia são a benzilpenicilina sódica (20 000 000 UI), a ciprofloxacina, a fosfomicina, a levofloxacina e o metronidazol. Em conclusão, para além das medidas de correção da hipernatremia, a tabela que realizei constitui uma ferramenta muito útil, pois permite perceber,

com maior facilidade, quais os antibióticos que contêm maior quantidade de sódio e que, por essa razão, exigem uma maior monitorização por parte da equipa de acompanhamento do doente.

Atividade 3 – Quimioterapia oral: avaliação dos efeitos gastrointestinais em fármacos de monitorização adicional com e sem lactose

Durante o meu estágio tive a oportunidade de estar presente na UFA onde, no âmbito de um projeto desenvolvido pela Dr.^a Sofia Pinto acerca dos fármacos para quimioterapia oral de monitorização adicional, dispensados no hospital, foi-me proposta a análise da composição de cada um deles quanto à existência de lactose. O trabalho teve como principal objetivo a criação de um alerta no caso dos fármacos que contêm lactose, uma vez que é necessário um maior cuidado e monitorização na dispensa a utentes que apresentam intolerância a este excipiente. Posteriormente, teria de aferir se os possíveis efeitos gastrointestinais estariam relacionados com a presença de lactose.

Os medicamentos sujeitos a monitorização adicional são identificados, com uma frase explicativa, pela presença de um triângulo preto invertido no RCM e Folheto Informativo. Estes fármacos são supervisionados de forma ainda mais minuciosa pelas autoridades reguladoras, por diversos motivos mas, essencialmente, por existirem dados limitados de segurança. O facto de o fármaco estar sujeito a esta monitorização especial, não significa que não seja seguro, podendo dever-se ao facto de serem novos no mercado europeu ou por falta de dados na utilização a longo-termo, por exemplo ⁽⁵¹⁾.

No que respeita à intolerância à lactose, sabe-se que a sua digestão e metabolismo requerem a hidrólise da ligação glicosídica que liga os seus monossacarídeos, galactose e glucose. Esta hidrólise é realizada pela lactase, que pertence à família das beta-galactosidasas. A lactase encontra-se abundantemente presente na parte proximal do jejuno, mas a sua presença diminui progressivamente em direção ao íleo. Quando a lactase está ausente não ocorre a hidrólise da lactose, que é capaz de alcançar o íleo terminal e subsequentemente entra no cólon. Desta forma, um excesso de lactose não digerida e, portanto, não absorvível, irá extrair água da corrente sanguínea para o lúmen por fenómenos de osmose, levando à formação de fezes líquidas ou diarreia aquosa ⁽⁵²⁾.

A intolerância à lactose constitui assim, uma condição clínica caracterizada por sintomas atribuíveis à má absorção de lactose. Esta pode ser causada por uma atividade ou síntese reduzida da enzima ou, ainda, uma ausência da produção da mesma. A gravidade dos sintomas é subjetiva e depende de vários fatores. Estes incluem a concentração de lactase presente na mucosa intestinal, a constituição da flora intestinal, a quantidade de lactose ingerida, a motilidade gastrointestinal, crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado e a sensibilidade individual na perceção dos sintomas ⁽⁵³⁾. Os sintomas da intolerância à lactose ocorrem devido à sua fermentação pelo microbioma do cólon, levando à produção de ácidos gordos de cadeia curta

que aumentam a absorção de água e sódio no intestino, resultando num aumento da motilidade intestinal. Por outro lado, a fermentação aumenta a produção de gás (principalmente hidrogénio, dióxido de carbono e metano) que, por sua vez, provoca distensão abdominal ⁽⁵⁴⁾. Assim, os principais sintomas adversos resultantes da ingestão de lactose, incluem flatulência, inchaço, câibras abdominais, diarreia e, raramente, vômitos ⁽⁵⁵⁾.

No contexto do trabalho proposto, consulte os RCMs dos fármacos, no sentido de avaliar a existência de lactose na lista de excipientes e, também, de reações adversas que coincidisse com os sintomas da intolerância à lactose, compilando toda a informação na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Composição qualitativa do excipiente lactose nos diferentes fármacos.

Fármaco	Presença de lactose
Alectinib (cápsulas) 150 mg ⁽⁵⁶⁾	✓
Entrectinib (cápsulas) 200mg ⁽⁵⁷⁾	✓
Ixazomib (cápsulas) 4 mg ⁽⁵⁸⁾	✗
Selpercatinib (cápsulas) 40 mg ⁽⁵⁹⁾	✗
Lorlatinib (comprimidos) 100mg ⁽⁶⁰⁾	✓
Niraparib (cápsulas) 100mg ⁽⁶¹⁾	✓
Vandetanib (comprimidos) 100mg ⁽⁶²⁾	✗
Venetoclax (comprimidos) 50 mg ⁽⁶³⁾	✗

No final desta atividade consegui perceber que todos os fármacos de monitorização adicional, contendo ou não lactose, apresentam efeitos gastrointestinais, tais como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. Desta forma, entende-se que estes efeitos não estão diretamente relacionados com a presença de lactose mas, provavelmente, devido à presença da própria substância ativa ou um outro excipiente. Adicionalmente, foi possível entender a importância de questionarmos os doentes acerca de intolerâncias existentes, nomeadamente intolerância à lactose, pois como foi possível observar alguns dos fármacos possuem lactose na lista de excipientes. Tendo em conta que todos os fármacos presentes na tabela podem causar efeitos gastrointestinais, depreende-se que doentes com intolerância à lactose apresentam uma probabilidade superior de experienciar estes efeitos aquando da toma de um fármaco que contém lactose. Este facto pode constituir um problema de má absorção do fármaco, podendo colocar em causa a eficácia do medicamento nestes doentes. Desta forma, o papel do farmacêutico é

preponderante na monitorização de situações onde os sintomas não se devam apenas a reações adversas ao medicamento, mas sim à presença de uma possível intolerância a algum dos excipientes. Assim, o farmacêutico deve procurar possíveis alternativas ao tratamento e, caso não existam, deve monitorizar minuciosamente o doente e indicar medidas que possam atenuar os sintomas. Entre estas medidas incluem-se a indicação de probióticos, soluções de reposição de fluidos e eletrólitos ou fármacos que contenham lactase (administradas antes do consumo de lactose) e que assegurem a função da lactase do próprio organismo, ajudando assim à digestão normal, neste caso, de fármacos contendo lactose.

PARTE II - TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

TEMA 1 - CITISINICLINA, O FÁRMACO DE ELEIÇÃO NA CESSAÇÃO TABÁGICA

Introdução

O projeto surge da necessidade de atualização de conhecimento por parte da equipa da Farmácia Trofense no que diz respeito à introdução de um novo fármaco nas Farmácias Portuguesas para o tratamento da dependência tabágica, cujo nome comercial se designa por *Dextasin* e o princípio ativo é a citisiniclina. A vareniclina era, até ao momento, um dos fármacos mais utilizados e eficazes no processo de cessação tabágica em Portugal. No entanto, a sua recente descontinuação, em Portugal, fez com que a citisiniclina, o fármaco com menor duração de tratamento existente, adquirisse um papel mais relevante no processo de cessação tabágica. Assim, este projeto foi incorporado como formação interna (**Anexo 6**) da equipa da Farmácia Trofense, de modo a ser disponibilizado um melhor aconselhamento ao utente que pretenda deixar de fumar.

O consumo de tabaco é considerado um dos mais graves problemas de Saúde Pública, causando a morte de mais de 8 milhões de pessoas por ano em todo o mundo ⁽⁶⁴⁾. Em Portugal, em 2019, estima-se que o tabaco tenha contribuído para a morte de mais de 13 500 pessoas, das quais cerca de 1700 por exposição ao fumo passivo ⁽⁶⁵⁾. O tabaco provoca efeitos nefastos à saúde, contribuindo para morte prematura e incapacidade em adultos em idade produtiva, contribuindo assim, para a redução do rendimento familiar e aumento dos custos dos cuidados de saúde ⁽⁶⁴⁾. A exposição ao fumo ambiental contribui para as principais doenças não transmissíveis, nomeadamente doenças respiratórias crónicas, doenças cérebro-cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e cancro em diferentes localizações, não existindo, assim, um limiar seguro de exposição ^(65, 66). De forma complementar, o ato de fumar contribui para a diminuição da imunidade, aumento do risco de morte por tuberculose e afeta a fertilidade. Durante a gravidez, o fumo do tabaco é lesivo para o desenvolvimento fetal e agrava o risco de complicações perinatais. ⁽⁶⁵⁾

Mecanismo de dependência

O mecanismo responsável pelo desenvolvimento da dependência pelo tabaco e respetiva utilização crónica e reiterada resulta da farmacodinâmica da nicotina ⁽⁶⁷⁾. A nicotina presente nos cigarros estimula os recetores de acetilcolina nicotínicos cerebrais dos subtipos $\alpha 4\beta 2$, levando à posterior libertação de dopamina e outros neurotransmissores do núcleo accumbens, área tegmental ventral e área do córtex frontal, promovendo o prazer e perpetuando assim, o consumo ^(67, 68). A nicotina é, desta forma, a principal substância responsável pelos efeitos de dependência do tabaco, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma situação crónica e

recidivante ⁽⁶⁹⁾. Esta dependência tem duas componentes: uma física e outra psicológica ⁽⁷⁰⁾. A principal característica da dependência da nicotina é o desejo de sentir os efeitos farmacológicos da mesma e de evitar possíveis sintomas de abstinência. De facto, a nicotina é responsável tanto pelos efeitos positivos, tais como a estimulação psicoativa, como pelos efeitos negativos, como por exemplo, desconforto e mal-estar ^(67, 70).

Fármacos utilizados na cessação tabágica

No que diz respeito à terapêutica para cessação tabágica, as estratégias disponíveis incluem aconselhamento comportamental e implementação de medidas não farmacológicas, no sentido de aumentar a motivação e auxiliar as tentativas de cessação. Adicionalmente, pode ser instituída uma intervenção farmacológica como parte de uma estratégia de gestão abrangente adaptada a cada utente, de modo a reduzir o consumo da nicotina e os sintomas de abstinência que advêm da cessação do consumo de tabaco ⁽⁷¹⁾. Desta forma estão disponíveis um conjunto de fármacos, tais como a terapia de substituição da nicotina (TSN), vareniclina, bupropiona, nortriptilina e citisiniclina ⁽⁷²⁾. A TSN e a vareniclina eram os fármacos de cessação tabágica mais utilizados e eficazes, aprovados por muitas das autoridades reguladoras mundiais do medicamento, incluindo a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Food and Drug Administration (FDA) ⁽⁷³⁾. No entanto, a dispensa de vareniclina foi, recentemente, suspensa, uma vez que os Laboratórios Pfizer, Lda confirmaram que foi detetada a presença da impureza N-nitrosovareniclina, acima do limite de ingestão diária aceitável, de 733 ng/dia. Assim, o INFARMED determinou a suspensão imediata da comercialização dos lotes existentes ⁽⁷⁴⁾. Em contrapartida, a introdução da citisiniclina como alternativa ao processo de cessação tabágica nas farmácias comunitárias criou uma oportunidade de valorização deste fármaco, fazendo com que seja, atualmente, o mais utilizado.

Citisiniclina (citisina)

A citisiniclina, também designada por citisina, é considerada o fármaco mais antigo utilizado para a cessação tabágica ⁽⁷⁵⁾, sendo usado desde os anos 60, na Europa Oriental/Central e Ásia Central ^(68, 76-78). Durante a Segunda Guerra Mundial, as folhas de *Laburnum anagyroides*, que contêm citisina, foram utilizadas como substitutas do consumo de tabaco ⁽⁶⁸⁾. Este fármaco foi autorizado, pela primeira vez, para utilização na cessação tabágica na Bulgária em 1964, onde os primeiros estudos clínicos foram conduzidos ^(73, 79).

Apesar de a citisina estar disponível de forma generalizada como tratamento de cessação do tabagismo em vários países da Europa Central/Oriental, não se encontrava aprovada para utilização no Reino Unido, Europa Ocidental, Estados Unidos ou países que seguem os processos de aprovação regulamentar destas nações ⁽⁷³⁾. Isto pode, em parte, ser explicado pelo acesso limitado aos estudos clínicos da citisina, que foram realizados nos países da Europa Central e

Oriental e não foram publicados em inglês⁽⁸⁰⁾. Estes estudos, realizados há mais de 30 anos na Europa Oriental, anteriores à implementação das diretrizes de Boas Práticas Clínicas, resultaram numa desconfiança da qualidade dos ensaios. Este facto gerou uma grande preocupação, constituindo, assim, o principal motivo da não aprovação do fármaco na Europa Ocidental de forma mais precoce⁽⁷⁸⁾.

Mecanismo de ação

A citisina é um alcalóide vegetal, encontrado, entre outros, numa família de leguminosas do género *Cytisus laburnum*^(70, 77). A sua estrutura molecular é semelhante à nicotina e acetilcolina e devido à sua grande afinidade para os recetores nicotínicos da acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, constitui um agonista parcial dos mesmos^(73, 81). O recetor $\alpha 4\beta 2$ é o principal mediador responsável pela dependência e sensação de recompensa da nicotina no Sistema Nervoso Central (SNC). Esta dependência é provocada por um aumento da libertação de dopamina no sistema mesolímbico, pelo que o recetor $\alpha 4\beta 2$ constitui o principal alvo dos fármacos responsáveis pela cessação tabágica^(77, 82).

O mecanismo de ação da citisina, encontra-se ilustrado na **figura 2**⁽⁸³⁾.

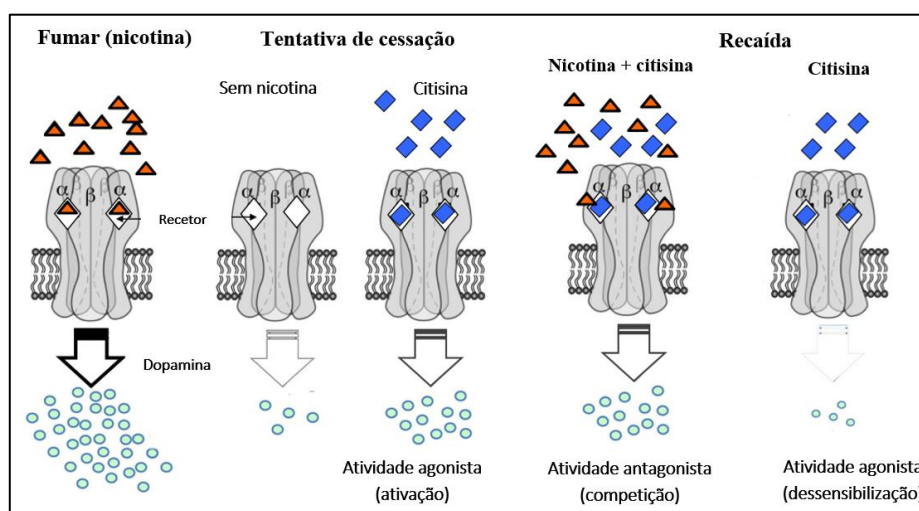


Figura 2 - Mecanismo de ação da citisina. Imagem adaptada de (83).

A atividade agonista da citisina é determinada tanto pela ativação do recetor, como pela dessensibilização do mesmo. Durante uma tentativa de cessação tabágica, um agonista parcial dos recetores nicotínicos de acetilcolina pode reduzir a ansiedade proveniente do ato de cessação tabágica e, até certo ponto, substituir a nicotina. Este facto deve-se, por um lado, à dessensibilização do recetor e, por outro, à ativação dos recetores nicotínicos por parte da citisina, ainda que em menor extensão, comparativamente à nicotina, com consequente libertação de dopamina⁽⁸³⁾. Por outro lado, durante uma recaída, ou seja, na presença de nicotina, o agonista pode competir com a nicotina pelo mesmo local de ligação e atenuar o efeito de recompensa

provocado pela sua inalação. Desta forma, a citisina contribui para uma atividade antagonista competitiva, deslocando gradualmente a nicotina devido à sua potência de ligação mais forte ⁽⁸³⁾.

Farmacocinética

Um estudo de farmacocinética de fase 1 testou uma dose oral única contendo 1,5 mg de citisina em 36 voluntários saudáveis. Após a administração oral, a citisina foi rápida e totalmente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo uma concentração máxima no plasma de 15.55 ± 6.55 ng/mL, após 0,92h da sua administração ⁽⁸⁴⁾. O tempo de semivida médio no plasma foi de cerca de 4 horas e o tempo médio de permanência no organismo foi, aproximadamente, 6 horas ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

O efeito farmacológico da citisina nos tecidos deverá estar dependente das concentrações atingidas no cérebro e potenciais efeitos no recetor-alvo sendo, portanto, desejável procurar uma penetração no SNC ⁽⁸⁶⁾. A citisina demonstrou ter uma menor capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) em modelos animais, devido às baixas concentrações detetadas no SNC, comparativamente a outros agonistas após a toma do fármaco, ao longo de 6 horas ^(86, 87). O fármaco apresenta um pKa de 7,8, em comparação com a nicotina que apresenta um pKa de 8,0. Desta forma, estes valores indicam que a citisina existe na sua forma ionizada em menor extensão do que a nicotina em pH fisiológico, apesar de os valores não apresentarem diferenças significativas ^(86, 87). Todavia, a citisina é menos lipofílica que a nicotina ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾, sendo esta a justificação encontrada, anteriormente, para a sua fraca penetração cerebral ^(87, 88). Por conseguinte, as diferenças pouco significativas na lipofilia ⁽⁸⁷⁾ e ionização por si só, não explicam a limitação da citisina à passagem através da BHE, sugerindo que a mesma pode ser removida através de mecanismos ativos de efluxo ⁽⁸⁶⁾. Contudo, a citisina não parece ser um substrato da glicoproteína P (P-gp) e a sua suscetibilidade aos transportadores da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) não se revelaram significativamente diferentes dos outros agonistas ^(86, 87). Assim sendo, é necessário realizar mais estudos, no sentido de explorar se a citisina é um substrato para outros transportadores ativos de efluxo, que não P-gp ou BCRP, e que expliquem a sua baixa penetração no SNC ^(86, 87).

No que diz respeito ao metabolismo, estudos pré-clínicos demonstraram que a citisina sofre um metabolismo mínimo com 90-95% da dose administrada, excretada de forma inalterada na urina ⁽⁸⁶⁾. Adicionalmente, em humanos, foram medidas as concentrações excretadas na urina após 24 horas da sua administração e sugere-se que o fármaco não seja submetido a grandes processos metabólicos, uma vez que 64% da dose foi excretada inalterada na urina, após a administração de 1,5 mg de citisina ⁽⁸⁴⁾. Para além disso, após a administração de uma dose única de 3mg, não foram detetados metabolitos nas amostras de plasma ou urina dos participantes em estudo e a citisina medida na urina foi excretada de forma, praticamente, inalterada ⁽⁸⁶⁾. A insuficiência hepática é, portanto, improvável que conduza a alterações na farmacocinética da

citisina. Contudo é um parâmetro a ter em consideração na administração a doentes com problemas hepáticos, uma vez que não existem estudos clínicos nesta população ⁽⁸⁶⁾, razão que justifica a contraindicação do fármaco nesta subpopulação de doentes ⁽⁹⁰⁾.

No que diz respeito à eliminação do fármaco, estudos em animais demonstraram que a citisina é eliminada por via renal. A depuração da citisina poderá envolver excreção renal (recurso a transportadores catiónicos orgânicos 2 – OCT2), logo é possível que ocorram interações fármaco-fármaco, com outros excretados por esta via e que constituem substratos para os mesmos transportadores. Desta forma, como a citisina se encontra sob a forma ionizada a pH fisiológico, espera-se que o fármaco seja um substrato para o transporte renal ativo envolvendo transportadores de catiões orgânicos ⁽⁸⁶⁾. Por esta razão, são necessários mais estudos para determinar a concentração plasmática terapêutica da citisina numa população fumadora mais vasta, incluindo a população com insuficiência renal. Este estudo seria útil para perceber se esta condição poderia propiciar uma maior exposição sistémica ao fármaco, prolongando o tempo de semivida no plasma, facto que levaria à potenciação dos efeitos adversos ⁽⁸⁶⁾.

Regime posológico

O regime posológico aprovado para a administração da citisina tem a duração de 25 dias, sendo a dosagem estipulada:

- 1,5 mg a cada 2 horas durante todo o tempo de vigília (até seis comprimidos) nos dias 1-3;
- 1,5 mg a cada 2,5 horas (até cinco comprimidos) nos dias 4-12;
- 1,5 mg a cada 3 horas (até quatro comprimidos) nos dias 13-16;
- 1,5 mg a cada 4-5 horas (até três comprimidos) nos dias 17-20;
- 1,5 mg a cada 6 horas (um a dois por dia) nos dias 21-25 ^(68, 84, 90).

A posologia instituída inclui a diretiva de reduzir o número de cigarros fumados durante os primeiros 4 dias de tratamento, e deixar de fumar, definitivamente, no quinto dia (designado de dia D, que é o primeiro dia sem cigarros). No caso de incumprimento desta diretiva, o tratamento deve ser interrompido de imediato e outro tratamento pode ser recomeçado após 2 a 3 meses. Com um período de tratamento de 25 dias, a citisina tem a duração de tratamento mais curta do que qualquer um dos medicamentos atualmente aprovados para a cessação do tabagismo ^(70, 73, 80, 85).

É importante referir, que perante este regime posológico regular e com um tempo de semivida de aproximadamente 4 horas (comparativamente a um tempo de semivida de aproximadamente 2h para a nicotina) seria de prever uma acumulação do fármaco no plasma e tecidos durante 24 horas, e posteriormente uma estabilização da concentração ^(68, 91, 92). O que se verifica é que, ao longo do período de tratamento, com a diminuição do número de comprimidos a administrar por dia, ocorre uma diminuição da concentração plasmática do fármaco ⁽⁶⁸⁾.

Eficácia

A eficácia clínica dos fármacos de ação central depende das concentrações da fração livre atingidas no SNC, da potência de ligação ao recetor $\alpha 4\beta 2$ e efeito agonista e antagonista ⁽⁸⁷⁾.

Um estudo *in vitro* utilizou recetores humanos $\alpha 4\beta 2$ em oócitos de *Xenopus*, no sentido de estimar a eficácia clínica da citisina em humanos, e revelou que o fármaco se liga com maior afinidade a estes recetores do que a própria nicotina. No entanto, tem uma eficácia apenas parcial nestes recetores, em comparação com a nicotina que é um agonista total ^(83, 87, 93). Este estudo pretendia avaliar a eficácia da potência da ligação de vários agonistas, nos mecanismos de ativação e dessensibilização, nos recetores $\alpha 4\beta 2$ e os resultados apresentam-se nas **tabelas 4 e 5**.

Tabela 4 – Eficácia agonista e potência da elevada afinidade dos agonistas para o recetor $\alpha 4\beta 2$. EC₅₀, concentração em μM para obter 50% de ativação do recetor. Adaptada de ⁽⁸⁷⁾.

Ativação	Afinidade (EC ₅₀ μM)
Nicotina	0,06 $\pm$ 0
Vareniclina	1,4 $\pm$ 0,1
Citisina	2,0 $\pm$ 0,1

Tabela 5 - Eficácia agonista e potência da elevada afinidade dos agonistas para o recetor $\alpha 4\beta 2$. IC₅₀, concentração em nM para obter 50% de inibição do recetor. Adaptada de ⁽⁸⁷⁾.

Dessensibilização	Afinidade (IC ₅₀ nM)
Nicotina	2,8 $\pm$ 1,1
Vareniclina	0,07 $\pm$ 0,01
Citisina	0,05 $\pm$ 0,01

O estudo concluiu que a citisina necessita de uma concentração de cerca de 2 μM para provocar 50% de ativação do recetor, comparativamente a uma concentração de ativação de 0,06 μM para a nicotina. No que diz respeito ao mecanismo de dessensibilização, a citisina demonstrou capacidade de provocar 50% de inibição do recetor com uma concentração de 0,05 nM, comparativamente a 2,8 nM para a nicotina ⁽⁸⁷⁾. De facto, apesar de a administração e concentração da citisina diminuir ao longo do tratamento, percebe-se que até mesmo a exposição prolongada a concentrações muito baixas (na ordem dos nanomolar) são capazes de manter, por exemplo, o mecanismo de dessensibilização nos recetores ^(68, 87).

No que refere a estudos *in vivo*, foi estudada a eficácia da citisina utilizando o núcleo accumbens de ratos, através da medição do *turnover* da dopamina (uma medida da síntese e utilização da dopamina) neste local e os resultados apresentam-se na **figura 3**.

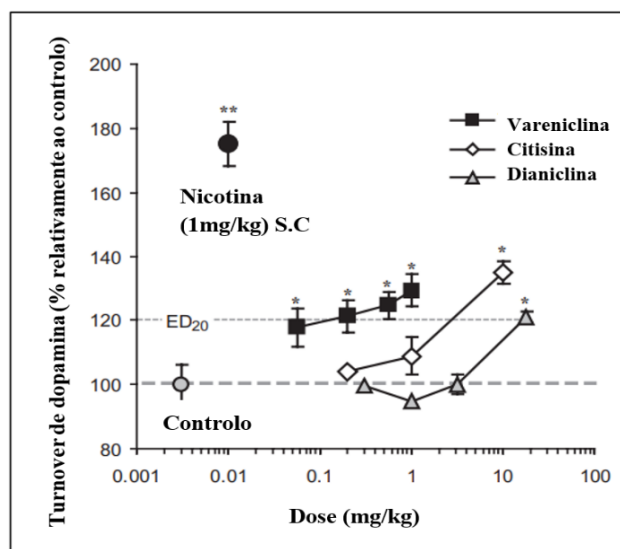


Figura 3 - Turnover de dopamina no núcleo accumbens de ratos. Curvas de dose-resposta segundo a administração oral de vareniclina, citisina e dianiclina, em comparação com o efeito de 1 mg/kg S.C de nicotina e controlos. Adaptada de (87).

Com base na **figura 3**, a citisina foi administrada oralmente em doses crescentes e demonstrou que aumentava o turnover de dopamina no núcleo accumbens do rato (87).

Citisina versus Vareniclina

De acordo com a **tabela 4** é possível perceber que a vareniclina consegue provocar uma ativação dos recetores em concentrações inferiores (1,4 μ M) comparativamente à citisina (2,0 μ M). Pelo contrário, quando se refere ao mecanismo de dessensibilização, a citisina é capaz de diminuir a resposta dos recetores a uma concentração menor (0,05 μ M) em comparação com a vareniclina (0,07 μ M) (87). Com base na **figura 3** conclui-se que a vareniclina é superior no aumento do turnover de dopamina no núcleo accumbens comparativamente à citisina (87).

Um ensaio clínico controlado e randomizado incluiu 1452 participantes e tinha como objetivo comprovar a eficácia equivalente da citisina relativamente à vareniclina, ambas utilizadas nas posologias aprovadas, 25 dias versus 84 dias (1 comprimido de 0,5 mg nos dias 1-3; 1 comprimido de 0,5 mg duas vezes por dia nos dias 4-7; 1 comprimido de 1mg duas vezes por dia do dia 8 até ao final do tratamento). Após 6 meses da conclusão do ensaio foi avaliada a taxa de abstinência, que se revelou superior para a vareniclina (13,3%) comparativamente à citisina (11,7%). Em contraste, foram descritos menos efeitos adversos no grupo de tratamento da citisina (997 efeitos adversos em 482 participantes) em comparação ao grupo da vareniclina (1206 efeitos adversos em 510 participantes). No que diz respeito aos efeitos adversos, os mais predominantes foram distúrbios do sono e sonhos anormais e ainda efeitos gastrointestinais, tais como náuseas (94).

Um outro estudo de eficácia, controlado e randomizado, realizado na Nova Zelândia, incluiu 679 participantes. O ensaio clínico foi composto por dois grupos de tratamento, um com vareniclina e outro com citisina, com uma duração total de 12 semanas e demonstrou que a citisina é pelo menos tão eficaz no tratamento da cessação do tabagismo comparativamente à vareniclina. A vareniclina foi administrada segundo a posologia aprovada. No caso da citisina, para além da posologia aprovada (25 dias), foi adicionada uma dose de manutenção para o dia 26 até à semana 12 (um comprimido a cada 6 horas, ou seja, dois comprimidos/dia) para corresponder à duração do tratamento da vareniclina (12 semanas), assegurando a comparabilidade dos dois fármacos neste período. A eficácia do estudo foi avaliada através da taxa de abstinência após 1, 3, 6 e 12 meses da conclusão do tratamento. Esta avaliação foi realizada através de um relato por parte dos participantes e ainda através da utilização de um método *standard* de medição do monóxido de carbono exalado. Adicionalmente, como medida de eficácia foram utilizados dados de prevalência de efeitos adversos. Os resultados do estudo revelaram que o grupo de tratamento da citisina obteve uma menor incidência de efeitos adversos e uma taxa de abstinência sensivelmente superior quando comparada com a vareniclina. No que diz respeito aos efeitos adversos, os mais comuns foram dor de cabeça, náuseas, dificuldades em dormir, sonhos anormais, dor de estômago, cansaço e boca seca ⁽⁷³⁾.

Relativamente ao regime posológico estabelecido neste estudo, é possível perceber que a administração de uma dose de manutenção após o 25º dia para citisina poderá evidenciar uma boa eficácia terapêutica. Apesar de o regime de manutenção não se encontrar aprovado em Portugal, possíveis modificações à posologia padrão poderão ser dignas de uma investigação mais aprofundada ⁽⁷³⁾.

Em resumo, percebe-se que apesar da vareniclina demonstrar características farmacodinâmicas e estudos clínicos de eficácia mais favoráveis, a citisina parece ser uma boa alternativa no processo de cessação do tabagismo, revelando menos efeitos adversos e uma eficácia muito próxima quando comparada com a vareniclina, nos regimes posológicos aprovados.

Citisina versus placebo

Um estudo de eficácia randomizado e controlado com placebo foi realizado na Polónia e incluiu 740 participantes. O ensaio clínico demonstrou que a citisina é mais eficaz que o placebo no processo de cessação tabágica. A eficácia do ensaio clínico foi avaliada através da taxa de abstinência aos 6 e 12 meses após a fase de tratamento. Neste estudo a citisina revelou uma maior frequência de efeitos adversos, sendo os mais prevalentes os efeitos gastrointestinais, tais como boca seca, dispepsia, dor abdominal e náuseas. Adicionalmente, uma menor percentagem de participantes revelou sentir tonturas e sonolência ⁽⁷⁹⁾.

Um outro ensaio clínico de eficácia e segurança, controlado e randomizado, testou diferentes doses de citisina: 1,5mg e 3,0mg. O ensaio foi constituído por 6 grupos de tratamento: 2 de placebo, 2 de tratamento com citisina 1,5 mg e 3,0mg no regime posológico aprovado decrescente e 2 de tratamento com citisina 1,5 mg e 3,0mg administradas três vezes ao dia. Todos os grupos de tratamento e placebo receberam o tratamento por um período de tempo de 25 dias. Os resultados do ensaio demonstraram que a citisina obteve uma taxa de abstinência mais elevada relativamente ao placebo. Para além disso, os grupos de tratamento revelaram uma boa tolerabilidade e segurança, incluindo aqueles que utilizaram doses mais elevadas de citisina. A frequência de efeitos adversos decorrentes da administração do fármaco, maioritariamente gastrointestinais e distúrbios do SNC e sono, mostraram-se reduzidos e consistentes com outros ensaios clínicos que utilizaram a citisina ⁽⁸¹⁾.

Citisina versus TSN

Um outro estudo de eficácia, controlado e randomizado, incluiu 1310 participantes. O estudo tinha como objetivo comparar a citisina (tratamento de 25 dias) versus TSN (tratamento de 8 semanas) e demonstrou que a citisina se revelou superior à TSN entre os fumadores dependentes, motivados a deixar de fumar. Uma das principais diferenças a destacar entre as duas terapêuticas e que favorece a utilização da citisina é o facto de os participantes em estudo considerarem o cigarro menos recompensador. Como medida da eficácia foi avaliada a taxa de abstinência no final da primeira semana e 2 e 6 meses após a conclusão do tratamento. Os resultados demonstram uma taxa de abstinência significativamente superior no grupo de citisina em comparação com o grupo de tratamento com a TSN. ⁽⁹⁵⁾ Em contraste, foram relatados mais efeitos adversos no grupo da citisina, entre os quais vômitos, náuseas e distúrbios do sono. Uma possível justificação poderá ser atribuída ao facto de os efeitos adversos, atualmente conhecidos, para a TSN, poderem ter sido considerados "normais" pelos participantes que, previamente, recorreram a esta terapia e que, portanto, poderão não ter sido relatados no estudo ⁽⁹⁵⁾.

Efeitos adversos

Gastrointestinais

A nicotina e citisina têm mecanismos de ação semelhantes ⁽⁸⁴⁾ pelo que, partilham efeitos adversos ligeiros mediados pelos recetores $\alpha 4\beta 2$, embora alguns sintomas se devam à abstinência do consumo de nicotina ⁽⁸³⁾. Assim sendo, os efeitos adversos mais comumente reportados são relativos ao sistema gastrointestinal, como por exemplo alterações no sabor dos alimentos, aumento do apetite, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia, boca seca, obstipação e diarreia ^(79, 84, 85, 95, 96). Estes sintomas foram considerados leves e transitórios ^(68, 86).

A náusea pode ser mediada por via central através dos recetores $\alpha 4\beta 2$, mas também por subtipos periféricos para os quais os agonistas têm baixa afinidade. Isto deve-se ao facto de pouco

tempo após a toma do fármaco, altas concentrações locais serem atingidas no trato gastrointestinal, que parecem ser suficientes para ativar subtipos de recetores de acetilcolina $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$, ou $\beta 4$ expressos junto da parede do lúmen, causando náuseas e distúrbios gastrointestinais ⁽⁸³⁾. Outra explicação possível para o aparecimento deste sintoma relaciona-se com os recetores 5-HT₃, para os quais a citisina apresenta uma menor afinidade de ligação, mas que podem, igualmente, estar implicados no surgimento da náusea ⁽⁹⁴⁾.

Perturbações do sono e SNC

Outros efeitos adversos frequentes constituem as perturbações do sono, tais como, insónia e sonhos anormais ^(73, 79, 85, 95) que ocorrem numa incidência semelhante com os agonistas dos recetores nicotínicos de acetilcolina, consistente com um mecanismo central $\alpha 4\beta 2$ que se pensa estar envolvido na cognição, memória e alerta ⁽⁸³⁾. Adicionalmente, foram mencionados outros sintomas relacionados com o SNC, entre os quais os mais comuns, dores de cabeça e tonturas ^(68, 84, 86, 96). Para além disso, efeitos adversos como a ansiedade e irritabilidade são, também, considerados comuns, mas que poderão estar associados à redução do consumo de nicotina, em detrimento da toma da citisina ⁽⁹⁶⁾.

Ganho de peso

Os recetores de acetilcolina $\alpha 3\beta 4$ do SNC também têm sido associados aos efeitos da nicotina no apetite e perda de peso, uma vez que a ativação deste recetores provocam uma diminuição do apetite e, consequentemente, uma perda de peso. Devido às diferenças na atividade para os recetores $\alpha 3\beta 4$, nomeadamente a menor estimulação destes recetores pela citisina, contribui para o ganho de peso que, frequentemente, ocorre após a cessação bem-sucedida do tabagismo ⁽⁹⁷⁾.

Efeitos cardiovasculares

No que concerne a efeitos a nível cardiovascular, estudos em humanos revelaram que os participantes desenvolveram taquicardia e ligeira elevação da pressão arterial ^(79, 81, 96).

Uma possível explicação para este facto prende-se com os gânglios autonómicos do sistema nervoso periférico serem constituídos por recetores de acetilcolina nicotínicos, dos subtipos $\alpha 3\beta 4$ e $\alpha 7$ ⁽⁹⁸⁾. Estas subunidades são, também, expressas nas células PC12 da medula adrenal de ratinhos com feocromocitoma, consideradas o modelo mais comumente utilizado para prever a ação na função das células do sistema nervoso periférico ⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾. Um estudo *in vitro* utilizou células PC12, sendo um dos principais objetivos a avaliação da influência da administração de citisina na síntese e libertação de catecolaminas, quando comparada com a nicotina. O estudo concluiu que a citisina era capaz de aumentar a secreção de catecolaminas nestes recetores, mas em menor extensão comparativamente à nicotina ⁽¹⁰²⁾. Esta libertação de

catecolaminas é consistente com o resultado obtido num outro estudo realizado, anteriormente, em ratinhos ⁽¹⁰³⁾.

Não obstante, até ao momento, não existem muitos ensaios clínicos que consigam demonstrar que a citisina, no regime posológico recomendado, tem efeito significativo sobre o sistema cardiovascular. Deste modo, é necessária precaução, uma vez que nenhum estudo avaliou efeitos adversos em doentes com patologias cardiovasculares, razão que justifica a contraindicação do fármaco neste doentes ⁽⁶⁸⁾.

Overdose e toxicidade

A nível de sintomas, a overdose resultante da administração de uma grande quantidade de citisina pode ser comparável à intoxicação por nicotina, envolvendo estimulação colinérgica, numa fase inicial, que incluiu náuseas, vômitos, convulsões, taquicardia, midríase, fadiga generalizada, falha respiratória ^(70, 104), dor de cabeça ⁽⁷⁰⁾, dores abdominais, hipertensão e tremor. A segunda fase (inibitória) consiste em bradicardia, hipotensão e dispneia, seguida de coma e insuficiência respiratória ⁽¹⁰⁴⁾.

Interações medicamentosas

Com base num metabolismo mínimo e na possibilidade de não se verificar efeito dos transportadores na excreção renal, não seria de antecipar nenhuma interação farmacocinética significativa com outros medicamentos ⁽⁶⁸⁾.

Apesar de não existirem muitas informações sobre interações farmacocinéticas clinicamente significativas, a citisina não deve ser utilizada, concomitantemente, com fármacos para o tratamento da tuberculose, mas a razão para este facto permanece ainda pouco conhecida ⁽⁸³⁾. Efetivamente, um estudo recente, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo incluiu cerca de 2400 doentes com tuberculose. Este estudo foi constituído por dois grupos de tratamento, utilizando placebo e citisina, cujo principal objetivo era avaliar a influência que a cessação do tabagismo poderia ter na melhoria do estado de saúde dos doentes com tuberculose. Os resultados indicam que os doentes que deixaram de fumar obtiveram melhores respostas ao tratamento para a tuberculose e uma melhoria da doença. No entanto, a citisina falhou em demonstrar superioridade relativamente ao placebo no processo de cessação tabágica ⁽¹⁰⁵⁾. Um outro estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, incluiu cerca de 2400 participantes com tuberculose e concluiu que a citisina não demonstrou taxas de abstinência superiores ao placebo nesta subpopulação ⁽¹⁰⁶⁾. Assim, ambos os estudos concluíram que a citisina não apresenta benefícios significativos nas taxas de abstinência em doentes com tuberculose, razão que pode justificar a contraindicação do fármaco neste grupo de doentes.

Em conclusão, percebe-se que é necessária atenção futura para a investigação sobre a segurança da utilização da citisina em combinação com outros fármacos ⁽⁶⁸⁾.

Advertências e precauções na utilização

Os constituintes químicos (por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) presentes no fumo do cigarro interagem com enzimas metabolizadoras de fármacos. Desta forma, uma potencial preocupação de segurança decorrente do uso da citisina, é o facto da sua utilização bem sucedida e consequente cessação tabágica poder afetar, indiretamente, a farmacocinética e toxicidade dos fármacos administrados, concomitantemente ⁽⁸⁶⁾.

Um dos exemplos mais conhecidos desta interação com enzimas metabolizadoras é a indução da CYP1A2 em fumadores ^(107, 108). Dado que vários fármacos antipsicóticos são metabolizados principalmente pela CYP1A2 ⁽¹⁰⁹⁾, a cessação tabágica levaria a uma elevação dos níveis séricos destes fármacos e seria particularmente importante para doentes com esquizofrenia, uma subpopulação com uma elevada incidência de tabagismo ⁽¹¹⁰⁾.

Quando um processo de cessação tabágica é bem sucedido, a concentração plasmática de medicamentos metabolizados em parte pela CYP1A2, tais como, olanzapina, fluvoxamina, teofilina, tacrina, clozapina, ropinirol e flecainida, pode aumentar devido a uma desaceleração do metabolismo pela enzima. Em conclusão, apesar deste efeito não se manifestar, obrigatoriamente, num significado clínico, percebe-se que é necessária uma monitorização especial em doentes que tomem estes fármacos e que, simultaneamente, estejam num processo de cessação tabágica ^(111, 112).

Conclusão

Com esta pesquisa é possível perceber que a citisina apresenta uma forte afinidade para os recetores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, atingindo baixas concentrações cerebrais, mas suficientes para permitir a dessensibilização e uma ativação moderada dos recetores e, simultaneamente, impedir que a nicotina inalada se ligue aos recetores, bloqueando o seu efeito. Desta forma, e de acordo com os estudos apresentados, conclui-se que a citisina constitui uma alternativa eficaz no tratamento da cessação tabágica, com efeitos adversos considerados menores e transitórios, com um baixo custo comparativamente a todas as outras alternativas farmacológicas e um bom perfil de segurança. No entanto, no sentido de perceber totalmente o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da citisina são necessários mais estudos em humanos utilizando a posologia aprovada e ainda, a inclusão de subpopulações específicas, que permitam elevar o conhecimento acerca perfil de segurança do fármaco. O regime posológico decrescente permite obter um efeito antagonista com uma libertação de dopamina considerável numa fase inicial, que corresponde ao período onde ainda é possível fumar e, posteriormente, a menor dose administrada possibilita a manutenção da inibição dos recetores. É de realçar que nos estudos apresentados os participantes consideraram, inicialmente, o regime posológico da citisina um obstáculo. No entanto, este foi atenuado pela prestação de apoio comportamental nas

primeiras semanas de tratamento, o que realçou a importância do acompanhamento na adesão e uso correto do medicamento. Esta é a fase onde o farmacêutico desempenha um papel crucial para a garantia e manutenção do sucesso do tratamento, cuja dispensa é exclusiva em farmácia comunitária.

TEMA 2 - O ESTUDO DO EFEITO E EFICÁCIA DOS CONSTITUINTES ATIVOS DO ÓLEO ESSENCIAL DE LAVANDA EM PROBLEMAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Introdução

Durante o meu estágio na Farmácia Trofense a introdução de novos produtos, tais como os óleos essenciais levou à procura de conhecimento acerca da eficácia, indicações terapêuticas, vias de administração e seus possíveis efeitos adversos. De forma a colmatar o menor domínio científico nesta área, e tendo em conta que os distúrbios do SNC são bastante recorrentes na farmácia, nomeadamente, a ansiedade, depressão e perturbações do sono, considerei pertinente perceber o efeito dos constituintes ativos do óleo essencial (OE) de lavanda nestes problemas. Neste sentido, ao longo do projeto são expostos alguns ensaios clínicos que estudaram a eficácia destes constituintes obtidos a partir da *Lavandula angustifolia* Mill.

Os OEs têm uma longa tradição nas Ciências Farmacêuticas como produtos naturais usados para fins farmacológicos⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾, cosméticos, alimentares e nutricionais⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. Os OEs constituem uma mistura complexa de compostos voláteis constituídos, principalmente, por benzenóides, fenilpropanóides, monoterpenóides e sesquiterpenóides. Os registos históricos demonstram que os OEs são utilizados há mais de dois mil anos no antigo Egipto, Índia, Pérsia, Mesopotâmia e China para prevenção e tratamento de doenças e em cerimónias religiosas devido aos seus odores agradáveis⁽¹¹⁴⁾.

A aromaterapia constitui, assim, uma forma de terapêutica complementar e alternativa (TCA) que utiliza os OEs extraídos de plantas para fins medicinais⁽¹¹³⁾. Alguns estudos humanos e animais demonstraram que aromaterapia através da utilização de vários OEs produzem diversas respostas farmacológicas no SNC resultando em efeitos ansiolíticos, analgésicos, antidepressivos, anticonvulsivos e sedativos^(114, 117). Por conseguinte, foi sugerido que os OEs poderiam ser eficazes para atenuar os sintomas de várias perturbações mentais, incluindo depressão, ansiedade^(113, 114) e demência^(114, 118). A utilização de OEs tornou-se popular em muitos países e o seu uso é, essencialmente, recomendado por administração via nasal,^(113, 114, 119, 120) via oral^(113, 114, 120, 121) e via tópica através da absorção subcutânea^(113, 114, 120), para fins medicinais profiláticos ou tratamento ativo. Segundo uma revisão sistemática, nos últimos anos, o aumento de evidências dos ensaios clínicos demonstrou que a administração de OEs exerce efeitos farmacológicos mensuráveis e, quando utilizados numa concentração adequada, parecem ser seguros sem demonstrar efeitos adversos preocupantes^(114, 122). O contrário verifica-se para os fármacos com efeitos antidepressivos e ansiolíticos comercializados, atualmente, quando utilizados de forma crónica⁽¹¹⁴⁾.

Os problemas do SNC

O *stress* é uma das perturbações psicológicas mais prevalentes nos países desenvolvidos, culminando noutras patologias clínicas, tais como ansiedade, insónia ou depressão. As benzodiazepinas e inibidores seletivos da recaptção de serotonina são, frequentemente, prescritos como ansiolíticos e antidepressivos, respetivamente. As benzodiazepinas, tais como diazepam, lorazepam ou alprazolam produzem o seu efeito farmacológico através da ligação aos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA) ⁽¹¹³⁾. Os principais efeitos adversos incluem sonolência e perturbações cognitivas. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como por exemplo, fluoxetina, paroxetina e citalopram são prescritos como antidepressivos, pois são capazes de bloquear seletivamente o transportador de recaptção de serotonina (SERT). No entanto, os efeitos adversos incluem distúrbios neuropsiquiátricos, tais como tendência suicida e distúrbios do sono. Ambos os grupos de fármacos estão, também, envolvidos na síndrome de abstinência como resultado da interrupção da sua administração ⁽¹¹³⁾.

Desta forma, com a crescente consciência dos efeitos adversos dos fármacos que atuam no SNC, surgiu a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias e de agentes farmacológicos mais seguros na saúde mental ⁽¹¹³⁾. A investigação realizada até ao momento confirma os efeitos fisiológicos dos constituintes ativos do OE de lavanda em humanos através da medição de vários parâmetros, tais como, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória ⁽¹¹⁴⁾. Para além disso, foram realizados vários testes de perceção comportamental em humanos que, também, evidenciaram os efeitos psicológicos do mesmo ⁽¹¹⁴⁾.

Perante patologias de ansiedade ou distúrbios de *stress* supõe-se que o aumento do influxo de Ca^{2+} pode resultar na libertação de neurotransmissores, tais como o glutamato e noradrenalina. Adicionalmente, uma desregulação nos recetores de serotonina-1A (5-HT_{1A}) poderão constituir mecanismos da patogénese destas condições ^(123, 124). Deste modo, à semelhança dos fármacos antidepressivos e ansiolíticos, os constituintes dos OEs demonstraram interagir com vários neurotransmissores em modelos animais, incluindo recetores noradrenérgicos, serotoninérgicos e glutamatérgicos ⁽¹¹⁴⁾. Neste sentido estudaram-se os efeitos dos constituintes ativos do OE obtido, nomeadamente, da planta *Lavandula angustifolia* Mill. nestes alvos farmacológicos envolvidos em propriedades ansiolíticas e antidepressivas ⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾.

Composição

A composição química dos OEs pode variar significativamente em função de múltiplos fatores, incluindo as condições da parte aromática da planta, a localização geográfica, o método e o tempo de extração ⁽¹¹⁴⁾. Para além disso, o método de secagem demonstrou ter um efeito significativo no rendimento e composição do óleo, podendo ainda existir diferenças consideráveis entre a quiralidade dos diferentes constituintes ativos ^(114, 125). São utilizados diversos métodos de extração para produzir os OEs, sendo a destilação a vapor o método mais comum e amplamente

utilizado para a produção industrial dos OEs ⁽¹¹⁴⁾. A *Lavandula angustifolia* Mill, habitualmente designada como alfavema ou lavanda, constitui uma planta nativa do Mediterrâneo ^(117, 126). O OE de lavanda é obtido a partir das flores secas de *Lavandula angustifolia* (família *Lamiaceae*) por destilação a vapor ⁽¹¹⁵⁾. A sua composição detalhada encontra-se explicitada na **tabela 6** e encontra-se de acordo com a Monografia da Farmacopeia Europeia 9.5 ⁽¹²⁷⁾. Como se pode observar através da tabela, alguns dos constituintes químicos podem ser dominantes e representar cerca de metade da composição do OE ⁽¹¹⁴⁾, sendo os principais constituintes do OE de lavanda o linalol e acetato de linalilo ^(113, 115, 121, 128-130).

Tabela 6 – Principal composição quantitativa e qualitativa do OE de lavanda. Adaptada de (127).

Constituintes	Composição (%)
Acetato de linalilo	25 – 47%
Linalol	20 – 45%
Terpinen-4-ol	0,1 – 8 %
3-Octanona	0,1-5%
Lavandulol	Mínimo 0,1%
Acetato de lavandulilo	Mínimo 0,2%
α -Terpineol	$\leq 2\%$
Cânfora	$\leq 1,2\%$
Limoneno	$\leq 1\%$

Várias pesquisas sugerem que apenas alguns dos principais compostos do OE de lavanda, tais como os monoterpenos linalol e acetato de linalilo, contribuem significativamente para os seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Desta forma, espera-se que os OEs com elevado conteúdo destes compostos apresentem estas propriedades ^(113, 114, 131).

Mecanismo de ação

O OE de lavanda foi utilizado por administração oral e em aromaterapia em alguns estudos clínicos, revelando efeitos psicológicos e fisiológicos, principalmente, através da inalação dos compostos voláteis ⁽¹³²⁻¹³⁶⁾. No entanto, a metodologia utilizada nestes ensaios não segue os parâmetros desejados e o número de participantes é, normalmente, reduzido, o que dificulta a interpretação dos resultados ⁽¹²²⁾. O modo de ação da difusão atmosférica dos OEs na indução de

alterações emocionais é, ainda, pouco conhecido. Atualmente, sabe-se que o mecanismo de ação por via inalatória ocorre através de um processamento olfativo que está diretamente relacionado com sistema límbico, incluindo a amígdala e hipocampo, e que os efeitos psicológicos são induzidos por uma estimulação olfativa ^(137, 138).

No que diz respeito à administração oral do OE de lavanda, os seus constituintes ativos demonstraram inibir, de forma não seletiva, a libertação de neurotransmissores como o glutamato e a noradrenalina causada por um influxo de canais de Ca^{2+} . Esta libertação ocorre, principalmente, através de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo N, T e P/Q ^(123, 139). Adicionalmente, conferiram uma diminuição do potencial de ligação aos autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, provocando um aumento da libertação de serotonina ^(124, 140). Assim, tendo em conta que estes mecanismos estão envolvidos no aparecimento tanto da ansiedade, como da depressão ^(139, 141, 142), é possível perceber o papel benéfico que estes compostos desempenham nestes problemas. Um estudo, realizado por Schuwald *et al.*, investigou se outros terpenos com estruturas químicas estreitamente relacionadas com o linalol, tais como geraniol, cineol e dihidrolinalol teriam, também, ação nos recetores de influxo do cálcio. Percebeu-se que nenhum destes terpenos inibiu o fluxo de cálcio, apoiando a ideia de que este efeito é específico para o linalol e, consequentemente, para o OE de lavanda e não é um fenómeno comum a todos os monoterpenos ⁽¹²³⁾.

Num outro estudo realizado por López *et al.*, que utilizou o córtex cerebral de ratinhos, com o objetivo de compreender o mecanismo de ação do OE de lavanda foi testada a capacidade do OE de lavanda e dos constituintes, linalol e acetato de linalilo isolados, interagirem com alvos neurofarmacológicos. Nestes alvos incluem-se os recetores da monoamina oxidase A (MAO-A), o SERT e os recetores ionotrópicos do GABA_A e do N-metil D-Aspartato (NMDA) ⁽¹¹³⁾. No estudo, a composição do OE de lavanda foi quantificada, sendo os principais constituintes: acetato de linalilo (52,1%) e linalol (37,4%). Com a realização deste estudo foi possível perceber que o linalol e acetato de linalilo presentes no OE de lavanda não tinham capacidade de exercer efeitos nos recetores GABA, tal como demonstrado num outro estudo utilizando animais como modelo experimental ⁽¹⁴³⁾. Este facto, supõe que estes constituintes não partilham o mecanismo de dependência e tolerância nestes recetores, conhecido no caso da administração das benzodiazepinas. Por outro lado, o linalol e acetato de linalilo demonstraram afinidade de ligação ao recetor NMDA, sendo a ação determinada através do ensaio de ligação do CGP39653, cujos resultados se apresentam na **figura 4**. O CGP39653 é um antagonista competitivo do recetor NMDA sendo, atualmente, o ligando de eleição destes recetores. Os recetores NMDA são classificados como recetores ionotrópicos de glutamato (iGLURs) e estão envolvidos em algumas perturbações neurológicas e psiquiátricas, tais como epilepsia, danos após episódios de convulsões prolongadas e parkinsonismo.

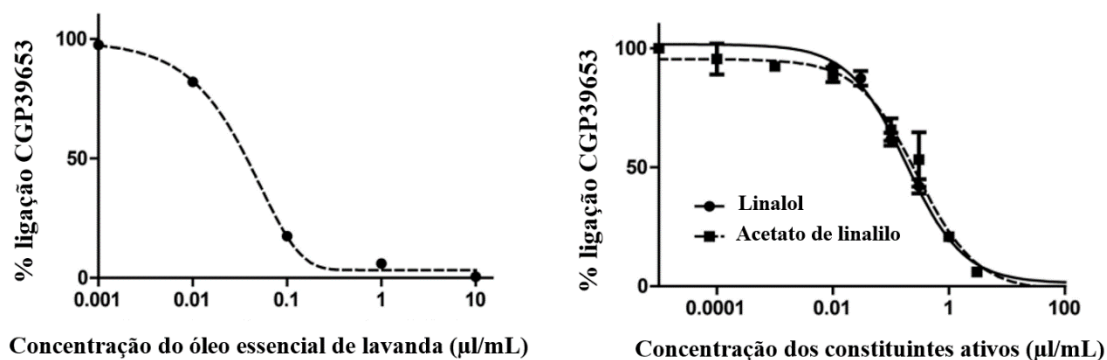
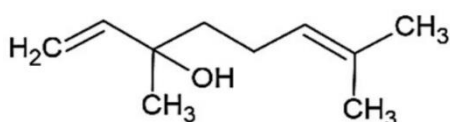


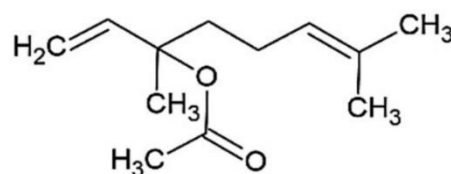
Figura 4 - Afinidade do óleo essencial de lavanda (A) e dos compostos linalol e acetato de linalilo (B) para o recetor NMDA do glutamato, em membranas de cérebro de rato. Adaptado de (113).

Considerando o mesmo estudo, conclui-se que o linalol e acetato de linalilo conseguiram deslocar a ligação do CGP39653 numa concentração dose-dependente (**figura 4**), o que significa que podem exercer efeitos calmantes através da modulação dos recetores NMDA.

Deste modo, entende-se que os efeitos ansiolíticos do OE de lavanda se devem ao facto de os seus principais monoterpenos, linalol e acetato de linalilo, interagirem com o recetor NMDA, tal como foi demonstrado já em estudos anteriores ^(113, 144-146). Avaliando a contribuição dos monoterpenos para o mecanismo de ação, percebeu-se que através da análise estrutural dos compostos (**figura 5**) é possível perceber que o linalol e acetato de linalilo são semelhantes em termos estruturais, diferindo apenas no grupo funcional da cadeia linear de carbonos.



Linalol



Acetato de linalilo

Figura 5 - Estrutura molecular do linalol e acetato de linalilo. Adaptada de (127).

Verificou-se que o grupo acetato, presente no composto acetato de linalilo, apresenta uma afinidade mais elevada para o recetor NMDA, traduzindo-se numa potenciação da sua inibição ⁽¹¹³⁾. Por outro lado, no caso da ação exercida nos recetores da serotonina, verificou-se que o acetato de linalilo não exerce ação neste recetor. No entanto, o linalol teve a capacidade de inibir os transportadores da recaptação da serotonina, demonstrando que o grupo hidroxilo livre do linalol é determinante para a obtenção de uma afinidade e atividade mais elevada no SERT.

De acordo com os resultados, conclui-se que os efeitos ansiolíticos e antidepressivos atribuídos ao OE de lavanda se devem ao papel importante que o linalol e acetato de linalilo exercem nas vias de neurotransmissão, nomeadamente ao antagonismo sobre os recetores NMDA

e inibição do SERT⁽¹¹³⁾. Para além disso, a diminuição do influxo de cálcio e a modulação dos autorreceptores 5-HT_{1A} contribuem, igualmente, para estes efeitos.

Eficácia

Com o objetivo de estudar a eficácia dos constituintes ativos do OE de lavanda no tratamento dos problemas do SNC, diversos investigadores conduziram ensaios clínicos randomizados, utilizando diferentes vias de administração. No entanto, até ao momento, existe evidência pouco clara que sustente a sua eficácia e utilização na prática clínica^(122, 130, 147). Neste sentido, o Comité de Produtos Medicinais à Base de Plantas (HMPC) da EMA realizou uma monografia sobre o OE obtido a partir da *Lavandula angustifolia* Mill. como medicamento "tradicional" à base de plantas com as seguintes indicações terapêuticas: alívio dos sintomas ligeiros de *stress* mental e terapia adjuvante nos problemas do sono. Contudo, o seu uso baseia-se, quase exclusivamente, na tradição e na utilização de longa data⁽¹³⁰⁾.

Administração via nasal

Uma revisão sistemática e meta-análise da literatura científica reuniu 90 ensaios clínicos que aferiram quanto à eficácia do OE de lavanda para o tratamento da ansiedade e distúrbios relacionados com a ansiedade em diferentes situações e subpopulações, de acordo com a metodologia PRISMA⁽¹⁴⁸⁾. Procedeu-se à síntese qualitativa e quantitativamente dos dados recolhidos, de forma a delinear a sua eficácia e possíveis utilizações na prática clínica.

Um estudo aleatório e controlado com placebo tinha como objetivo avaliar a eficácia do OE de lavanda, obtido através da *Lavandula angustifolia* Mill., na dor e ansiedade. Os doentes em estudo foram submetidos a um procedimento cirúrgico, tendo sido necessário proceder ao acesso venoso através da colocação de um cateter. Neste ensaio foram incluídos 106 participantes adultos e solicitou-se que inalassem durante 5 minutos duas gotas de OE de lavanda a 1% (grupo de intervenção) ou água pura (grupo controlo), previamente colocadas numa gaze. Durante os 5 minutos de inalação procedeu-se à cateterização e avaliou-se, posteriormente, os *scores* de dor durante o procedimento e os *scores* de ansiedade e de satisfação dos doentes, dois minutos após o término do mesmo. Os resultados dos *scores* de ansiedade foram obtidos através da Escala Visual Analógica (VAS), onde baixos *scores* indicam resultados mais favoráveis e encontram-se representados na **tabela 7 e figura 6**⁽¹⁴⁹⁾.

Tabela 7 - Comparação dos scores entre o grupo de intervenção e controlo. ^a Diferença significativa. Scores de ansiedade 1 (medidos antes do procedimento). Scores de ansiedade 2 (medidos 2 minutos após a cateterização). Adaptado de (149).

	Grupo intervenção	Grupo controlo	Valor de p
Scores de ansiedade 1	2.92 ± 1.11	3.04 ± 1.07	0.80
Scores de ansiedade 2	2.04 ± 1.09	2.90 ± 0.97	^a <0.001
Score de satisfação	2.29 ± 0.70	1.82 ± 0.80	^a 0.003

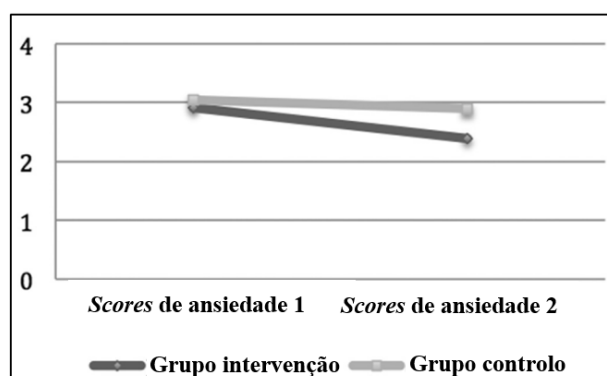


Figura 6 - Alterações nos scores de ansiedade medidos através da escala VAS. Adaptado de (150).

De acordo com a análise da **tabela 7** e **figura 6** é possível compreender que não existem diferenças a considerar nos *scores* de ansiedade 1 medidos no período anterior à cateterização. Pelo contrário, após o procedimento verifica-se uma redução significativa dos *scores* de ansiedade 2 no grupo de intervenção, que inalou durante 5 minutos o OE de lavanda. Adicionalmente, os *scores* de satisfação foram superiores no grupo de intervenção, comparativamente ao grupo controlo. É de salientar que apesar de demonstrados efeitos benéficos na redução da ansiedade e da dor associados ao processo de cateterização, o ensaio apresenta a limitação de não ser possível realizar uma dupla ocultação, uma vez que o odor característico do OE de lavanda não permite que os participantes do grupo de intervenção e controlo sejam ocultados.

Um outro estudo randomizado e controlado incluiu 34 doentes adultos submetidos a hemodiálise. O objetivo do estudo centrou-se na investigação da eficácia da inalação do OE de lavanda, obtido através da *Lavandula angustifolia* Mill, na melhoria dos níveis de ansiedade e qualidade do sono. No grupo de intervenção, os indivíduos colocaram duas gotas de OE de lavanda em algodão, situado dentro de uma caixa, a uma distância de 15-20 centímetros da almofada. Todas as noites, durante uma semana, os participantes inalaram o OE de lavanda, por um período de 30 minutos antes de se deitarem. Por outro lado, o grupo controlo não contemplou qualquer intervenção. Os parâmetros do estudo foram avaliados segundo a escala VAS (nível de sono durante o dia), escala de classificação de ansiedade Hamilton (HAMA) para avaliação do nível de ansiedade e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). A escala de HAMA foi utilizada para avaliação dos níveis de ansiedade, onde baixos *scores* indicam um nível mais baixo

de ansiedade e o questionário de PSQI avalia a melhoria na qualidade do sono, onde baixos *scores* indicam uma melhor qualidade do sono. Durante o estudo foram realizados dois *follow-ups*, um anterior à intervenção e outro uma semana após a intervenção ⁽¹⁵⁰⁾.

No que concerne aos *scores* da escala HAMA, no grupo de intervenção verificou-se uma diminuição significativa no segundo acompanhamento, após uma semana de estudo, em comparação com o grupo controlo. Relativamente aos *scores* obtidos através da escala de VAS e PSQI, os indivíduos do grupo de intervenção obtiveram uma diminuição dos *scores* no segundo *follow-up* em comparação com o grupo de controlo. Estes resultados indicam que a inalação de duas gotas de OE de lavanda, durante o tempo estabelecido, é eficaz na melhoria da ansiedade e qualidade do sono, em doentes a realizar hemodiálise ⁽¹⁵⁰⁾. No entanto, é importante referir que estudo não apresenta resultados muito robustos, nomeadamente, pelo facto de não existir ocultação dos investigadores e participantes e o número de participantes ser muito reduzido.

Em ambos os estudos, apesar da descrição da metodologia utilizada e comprovação da eficácia da inalação do OE de lavanda, as limitações existentes culminam numa redução da evidência clínica apresentada.

De acordo com duas revisões sistemáticas, os numerosos estudos que avaliaram a eficácia do OE de lavanda através da via de administração nasal (inalação) apresentaram uma qualidade de evidência muito reduzida pelo facto de existirem diversas limitações: falta de ocultação dos participantes e investigadores, nomeadamente devido ao odor característico do OE de lavanda; número reduzido de participantes; omissão da descrição do processo de randomização; ensaios não controlados com placebo; omissão da espécie da planta, composição, quantidade ou concentração do óleo e tempo de exposição utilizados. Para além disso, o método de inalação utilizado difere entre os vários estudos, o que dificulta a comparabilidade entre os mesmos e conclusão acerca da eficácia. A maioria dos estudos não reporta efeitos adversos, nem realiza um seguimento mais prolongado dos participantes após a intervenção. Desta forma, o perfil segurança e efeitos a longo prazo do uso recorrente desta via de administração são pouco claros e robustos, para permitirem retirar conclusões acerca da eficácia e perfil de segurança ^(122, 147).

Administração via oral

Na Alemanha, desde 2009, foi aprovado um medicamento à base de plantas designado de Lasea®, cujo princípio ativo é o *silexan*. O *silexan* é um OE obtido a partir da destilação a vapor das flores frescas de *Lavandula angustifolia* Mill., cuja composição se encontra de acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia. Os seus principais constituintes são o linalol e acetato de linalilo. Na produção do *silexan*, é dada especial atenção ao cultivo da planta, à sua colheita, bem como à extração do OE, de forma a minimizar a variabilidade da composição e obter um produto com elevada concentração de linalol e acetato de linalilo. O *silexan* encontra-se disponível sob a forma de cápsulas moles e a posologia aprovada é de 80mg/dia por administração oral. Este

medicamento está direcionado para o tratamento da inquietação associada à ansiedade ^(123, 130, 147, 151-153). O *silexan* tem-se revelado um potente inibidor dos canais de cálcio dependentes de voltagem, ⁽¹⁵¹⁾ atenuando a resposta inadequada e excessiva ao *stress* no SNC. Vários ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados demonstraram que o *silexan* tem um elevado efeito ansiolítico em doentes que sofrem de distúrbios de ansiedade generalizados ^(151, 154, 155), distúrbios de ansiedade menores, bem como inquietação relacionada com a ansiedade ⁽¹⁵⁶⁾. Em todos os ensaios o efeito do *silexan* na depressão foi avaliado como uma medida de eficácia secundária, e os resultados indicam que o *silexan* também pode ter um efeito antidepressivo ⁽¹⁴⁰⁾.

Um estudo foi realizado para investigar a eficácia ansiolítica do *silexan*, quando administrada uma cápsula por dia, por via oral. Para além disso, outro parâmetro avaliado foi a qualidade do sono dos participantes através do questionário PSQI. Este estudo foi aleatorizado e controlado com o placebo tendo utilizado 221 adultos que sofriam de distúrbios de ansiedade generalizada. Em cada grupo foi administrada uma cápsula de 80 mg/dia com placebo ou fármaco durante 10 semanas. A escala de HAMA foi utilizada para medição do nível de ansiedade e os resultados são apresentados graficamente nas **figuras 7 e 8** ⁽¹⁵¹⁾.

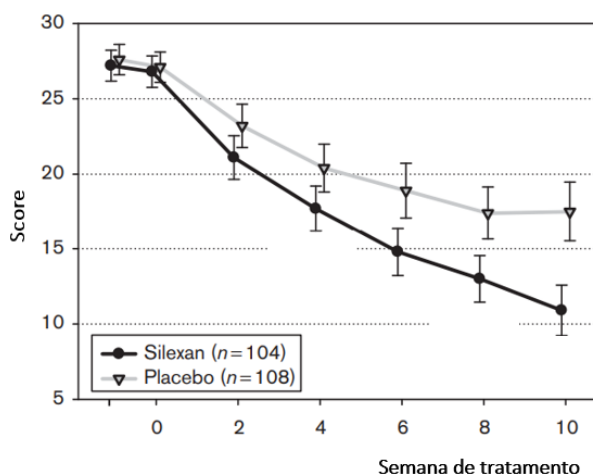


Figura 7 - Representação gráfica dos resultados de ansiedade em escala de Hamilton (HAMA). Adaptado de ⁽¹⁵¹⁾.

Na **figura 7** é possível observar que através da escala de HAMA o score total, comparando a linha de base com a semana 10, diminuiu de $26,8 \pm 5,4$ para $10,9 \pm 8,7$ no caso do *silexan* e $27,1 \pm 5,3$ para $17,5 \pm 10,4$ no grupo do placebo.

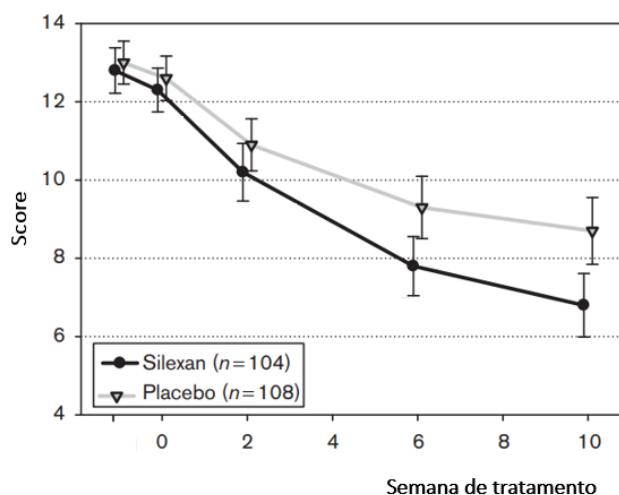


Figura 8 - Representação gráfica dos resultados em Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Adaptado de (151).

Paralelamente, na **figura 8**, percebe-se na escala PSQI uma diminuição de $12,3 \pm 2,9$ para $6,8 \pm 1,2$ e de $12,6 \pm 3,0$ para $8,7 \pm 1,5$ para o *silexan* e placebo, respetivamente. No que diz respeito a efeitos adversos, percebe-se que os mais comuns no caso da administração do fármaco que contém o OE de lavanda foram distúrbios gastrointestinais (dispepsia e eructação), tonturas e dores de cabeça ⁽¹⁵¹⁾.

Num outro estudo duplamente cego, randomizado e controlado com placebo participaram 318 doentes adultos que apresentavam distúrbios de ansiedade e depressão. Os participantes receberam 80 mg de *silexan* ou placebo durante um período de 70 dias. A escala de HAMA foi utilizada para medição do nível de ansiedade e a medição do grau de depressão foi avaliada segundo escala de Montgomery-Åsberg (MADRS) e os resultados são apresentados graficamente nas **figuras 9 e 10**.

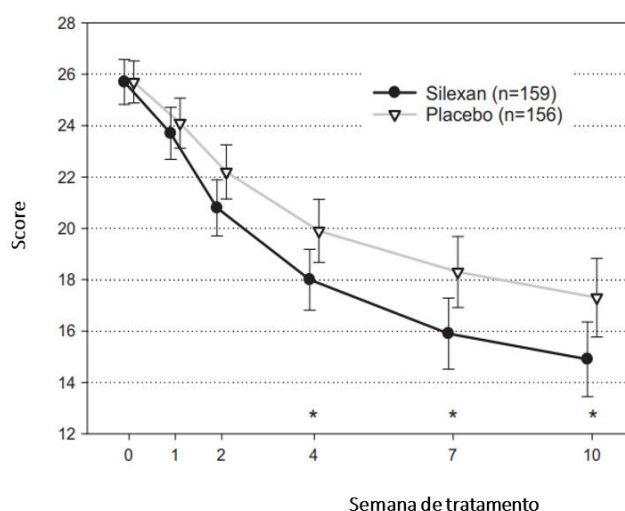


Figura 9 - Representação gráfica dos resultados em escala de HAMA (ansiedade). Adaptada de (140).

Pela análise do gráfico da **figura 9** percebe-se que o *score* total segundo a escala HAMA diminuiu de $25.7 \pm 5,6$ para $14.9 \pm 9,3$ no grupo de tratamento com *silexan*, e de 25.7 ± 5.2 para 17.3 ± 9.7 no grupo do placebo.

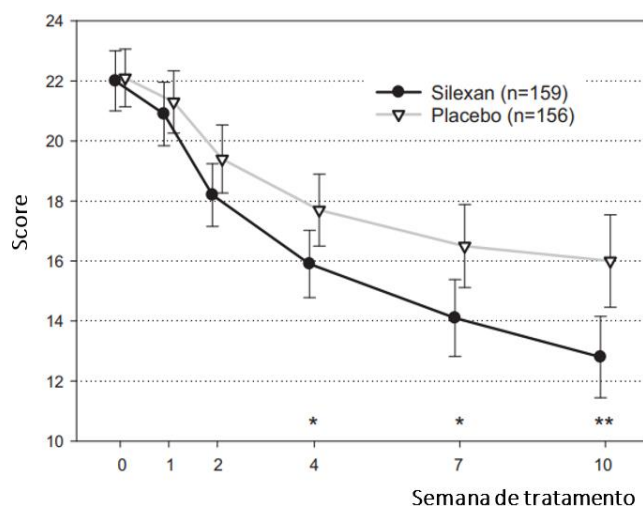


Figura 10 - Representação do grau de depressão avaliada segundo escala de Montgomery Åsberg (MADRS). Adaptada de (140).

Paralelamente, no gráfico da **figura 10** segundo a escala MADRS, o *score* total diminuiu de $22,0 \pm 6,4$ da linha de base para $12,8 \pm 8,7$, e de $22,1 \pm 6,1$ para $16,0 \pm 9,8$ para o grupo do *silexan* e placebo, respetivamente. No que diz respeito a efeitos adversos, os mais comumente relatados para o grupo de tratamento com o fármaco foram distúrbios gastrointestinais (eructação, náusea e diarreia) e dores de cabeça ⁽¹⁴⁰⁾.

Em ambos os estudos, consegue-se perceber que o *silexan* quando administrado na dose de 80mg/dia tem um efeito benéfico na redução da ansiedade e estados depressivos que são, predominante, visíveis a partir da quarta e que se prolongam até à décima semana. Adicionalmente, os estudos referidos apresentam efeitos adversos semelhantes e toleráveis.

Um outro estudo, duplamente cego e randomizado, teve como principal objetivo investigar a eficácia terapêutica e tolerabilidade do *silexan* comparativamente com o lorazepam para o tratamento de doentes com distúrbios de ansiedade generalizada. O estudo foi constituído por 2 grupos: ao grupo 1 foi atribuído um comprimido de placebo de *silexan* e um comprimido de lorazepam de 0,5 mg por dia, e ao grupo 2 foi atribuído um comprimido de 80mg de *silexan* e um comprimido de placebo de lorazepam por dia. O tratamento teve a duração de 6 semanas, e os resultados apresentam-se na **figura 11**.

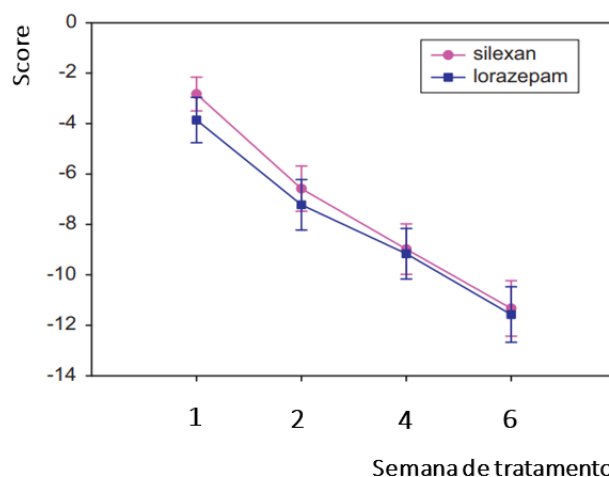


Figura 11 - Representação gráfica dos Scores da escala de HAMA durante 6 semanas de tratamento. Adaptada de (155).

De acordo com a análise do gráfico, entende-se que tanto o lorazepam, como o *sillexan*, são eficazes no tratamento dos distúrbios da ansiedade generalizados, sendo essa eficácia muito semelhante para os ambos os fármacos. Para além disso, o fármaco cujo princípio ativo é o OE de lavanda demonstrou ter, apenas, distúrbios gastrointestinais como efeitos adversos. Por outro lado, no caso do lorazepam, os efeitos adversos reportados foram cansaço e efeitos sedativos. Durante o tratamento verificou-se, também, uma melhoria na qualidade de sono e menores efeitos sedativos diurnos, no caso do *sillexan*. Após o período ativo de tratamento, decorreu uma fase de descontinuação gradual do fármaco e, após duas semanas, verificou-se que o *score* da escala de HAMA continuou a diminuir, e a melhoria da qualidade de sono que se verificou durante o período de tratamento manteve-se, mesmo após a cessação do tratamento com o *sillexan*. Desta forma, conclui-se que o *sillexan* representa uma alternativa eficaz e bem tolerada comparativamente às benzodiazepinas para a melhoria da ansiedade generalizada ⁽¹⁵⁵⁾.

Um outro estudo randomizado e duplo cego, controlado com placebo e paroxetina, pretendia avaliar a eficácia do *sillexan* em doentes com ansiedade generalizada, em doses de 80 e 160mg por dia. O tratamento foi realizado durante 10 semanas e, uma semana após o término do tratamento, realizou-se um *follow-up* com o objetivo de avaliar a presença de sintomas de abstinência. Os resultados do estudo demonstraram que o *sillexan* foi eficaz no tratamento da ansiedade e que, após uma interrupção abrupta do tratamento, não se verificaram sintomas de dependência associados ao mesmo ⁽¹⁵⁷⁾.

Conclusão

De acordo com os estudos mencionados, percebe-se que os principais constituintes do OE de lavanda, linalol e acetato de linalilo, podem constituir uma terapêutica eficaz na melhoria de alguns problemas de saúde, nomeadamente através dos seus efeitos ansiolíticos em diferentes

subgrupos populacionais. O OE de lavanda demonstrou-se eficaz, através da inalação, na melhoria de sintomas de ansiedade e qualidade do sono. Os efeitos ansiolíticos do OE de lavanda são dependentes da dose e tempo de exposição, em casos referentes à via inalatória. A maioria dos ensaios clínicos randomizados que pretendiam demonstrar o efeito ansiolítico do OE de lavanda apresentam limitações consideráveis, pois utilizam uma metodologia que condiciona a sua credibilidade, e os grupos de estudo são reduzidos, devendo estes ser, também, mais diversificados. Desta forma, os estudos mais difíceis de gerir são aqueles que se baseiam na inalação, uma vez que o odor característico do OE de lavanda exclui a possibilidade de realizar um estudo cego, principalmente, se o OE de lavanda for comparado com um outro composto. Adicionalmente, devido ao seu odor específico, OE pode exercer um efeito calmante através da estimulação da memória associativa no sistema límbico, amígdala e hipocampo. Desta forma, no sentido de tornar os resultados de eficácia mais credíveis seria mais apropriado comparar o OE de lavanda com uma preparação placebo, com um odor semelhante. Adicionalmente, os estudos devem fornecer informações mais robustas acerca da metodologia utilizada, efeitos adversos e quais as consequências do uso prolongado do OE de lavanda no SNC.

No que diz respeito à via de administração oral, a eficácia foi comprovada, nomeadamente, através da utilização do *silexan*, que demonstrou melhorias na ansiedade, estados depressivos e qualidade de sono, em estudos controlados com placebo, lorazepam e paroxetina, numa dose de 80 e 160mg por dia. Tendo por base os efeitos adversos dos fármacos mais utilizados nestas patologias, tais como as benzodiazepinas e inibidores seletivos da recaptção de serotonina, o *silexan* apresenta-se como uma terapia alternativa isolada ou adjuvante, que pode potenciar a qualidade de vida dos doentes, sem provocar efeitos de dependência ou efeitos adversos graves revelando, assim, um bom perfil de tolerabilidade e segurança. Tal como demonstrado pelos diversos estudos não clínicos e clínicos, os constituintes ativos do *silexan* não revelaram efeitos sedativos, indutores do sono ou de dependência, razão que pode ser explicada pela atuação em alvos farmacológicos que diferem dos fármacos clássicos para o tratamento da ansiedade e depressão. Os estudos que utilizaram a via de administração oral, nomeadamente, através do uso de *silexan* parecem promissores na comprovação da eficácia dos constituintes principais do OE de lavanda. Nestes ensaios foram utilizadas metodologias mais robustas, isto é, controlo com placebo, dupla ocultação e randomização, assim como, a descrição de efeitos adversos. No entanto são necessários mais ensaios clínicos que realizem um acompanhamento dos participantes a longo prazo, no sentido de perceber qual o efeito no SNC, durante esse período de tempo.

CONCLUSÃO GLOBAL

Após conclusão do período de estágio curricular na Farmácia Trofense, considero que cresci bastante tanto profissional, como pessoalmente, desenvolvendo novas competências e aplicando conhecimentos, outrora adquiridos, à realidade da farmácia comunitária. Durante o decorrer do estágio, o contacto com os utentes de forma tao próxima foi o que mais me fascinou. O meu foco foi sempre priorizar as necessidades do utentes e colocá-los no centro da minha atenção. No entanto, considero que, por vezes, este foi um dos maiores obstáculos devido à baixa recetividade que alguns utentes demonstravam no ato do atendimento. Durante o estágio, percebi que o farmacêutico se encontra numa posição de destaque na prestação de cuidados de saúde, sendo um dos primeiros recursos dos utentes quando se trata de questões ou problemas relacionados com a sua saúde. Durante o atendimento, entendi a importância de questionar o utente e de construir uma relação de confiança, na qual se sinta confortável a revelar as suas preocupações e dúvidas acerca da medicação. Adicionalmente, a minha experiência permitiu-me desenvolver competências e atividades que visavam não só a resolução destes problemas, como também a sua prevenção. Neste âmbito, tenho de realçar a minha intervenção na Escola Secundária da Trofa, com os alunos de 10º e 11º ano. A expectativa inicial foi mais do que superada e pude sentir que fiz realmente a diferença com a minha intervenção. Para além da resolução de problemas de saúde, o farmacêutico pode ter um papel muito relevante na prevenção de doenças e promoção da saúde pelo que, na minha opinião, estas serão medidas que devem ser priorizadas, igualmente, na comunidade.

No que diz respeito ao estágio realizado no Hospital Pedro Hispano, tenho de revelar a minha admiração pelo trabalho desenvolvido. Ao longo dos 2 meses de estágio tive a possibilidade de compreender a importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde integrado na rede de cuidados hospitalares, assim como as funções que desempenha nesse mesmo contexto. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de me envolver em todas as áreas onde o farmacêutico está presente compreendendo, assim, a relevância que uma equipa multidisciplinar pode ter no bom funcionamento do hospital. O contacto com outros profissionais de saúde, seja por via telefónica com os enfermeiros e/ou médicos dos vários serviços, seja presencialmente (assistindo a visitas médicas) é essencial para potenciar a qualidade na prestação de cuidados de saúde aos doentes. Adicionalmente, o farmacêutico assume um papel preponderante no que diz respeito ao uso correto do medicamento e prevenção de erros que lhe possa estar associado, nomeadamente na área de validação farmacêutica. Durante o estágio curricular, consegui desenvolver competências de qualidade e percebi quais os alicerces que sustentam a realização de um trabalho competente e centrado no doente.

Em ambos os estágios, deparei-me com inúmeras questões e adversidades que foram solucionadas com o auxílio de equipas compostas por profissionais de excelência, que

impactaram o meu percurso enquanto futura profissional de saúde. Nesta etapa final, enquanto farmacêutica, tenho como objetivo dar continuidade ao trabalho desenvolvido ao longo do estágio curricular, de forma distinta e com a elevada qualidade que me foi inculcida. Paralelamente, aguardo a chegada de novos desafios inerentes à prática farmacêutica, aos quais tentarei sempre dar uma resposta diferenciadora e personalizada a cada utente.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, p. 3441 – 3445.
2. Farmacêuticos Od. Normas conjuntas FIP/OMS para as boas práticas de farmácia: diretrizes para a qualidade dos serviços farmacêuticos. Setembro, 2010.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Regime jurídico dos medicamentos de uso humano. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30, páginas 6297 - 6383.
4. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27, páginas 5037 - 5043.
5. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(3):58-67.
6. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020;12(2):419.
7. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):643-54.
8. van de Wijgert JHHM, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8):e105998-e.
9. Ginecologia SPd. Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais. 2012.
10. Saúde DGd. Programa nacional de combate à obesidade. 2005.
11. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(6):1040-5.
12. Yang CS, Zhang J, Zhang L, Huang J, Wang Y. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):160-74.
13. Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*. 2002;9(1):3-8.
14. Murase T, Nagasawa A, Suzuki J, Hase T, Tokimitsu I. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1459-64.

15. Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, Blunt HB, Divan V, Gill S, et al. A Systematic Review of Dietary Supplements and Alternative Therapies for Weight Loss. *Obesity* (Silver Spring). 2021;29(7):1102-13.
16. Cheng TO. All teas are not created equal: the Chinese green tea and cardiovascular health. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):301-8.
17. Watanabe M, Risi R, Masi D, Caputi A, Balena A, Rossini G, et al. Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(9):2873.
18. Bortolin RC, Vargas AR, de Miranda Ramos V, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, et al. Guarana supplementation attenuated obesity, insulin resistance, and adipokines dysregulation induced by a standardized human Western diet via brown adipose tissue activation. *Phytother Res*. 2019;33(5):1394-403.
19. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887.
20. Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield SB. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2001;41(1):1-28; discussion 39-40.
21. Owens J. Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. *Pediatrics*. 2014;134(3):e921-32.
22. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
23. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50.
24. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev*. 2010;17:11-21.
25. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*. 2016;3(1):67-104.
26. Stroke NIoNDa. Brain Basics: Understanding Sleep 2022 [Online] Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/brain-basics-understanding-sleep> [Acedido a 3 fev 2022].
27. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. 2022 Apr 28. [Online] Disponível em: StatPearls [Acedido a 14 mar 2022].
28. Sciences NIoGM. Circadian Rhythms 2022 [Online] Disponível em: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/circadian-rhythms.aspx> [Acedido a 16 mar 2022].
29. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*. 2016;26(10):R432-43.

30. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-3.
31. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(6):785-6.
32. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38(6):843-4.
33. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1(4):233-43.
34. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
35. Prevention CfDca. Key Sleep Disorders 2014 [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/sleep/about_sleep/key_disorders.html [Acedido a 17 mar 2022].
36. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1768-74.
37. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*. 2015;22:23-36.
38. Saúde SNd. Dia Mundial do Sono 2016 2016 [Online] Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/03/18/dia-mundial-do-sono-2016/> [Acedido a 23 mar 2022].
39. Decreto-Lei n.º 207/99, de 9 de junho, Cria a Unidade Local de Saúde de Matosinhos, *Diário da República*, 1.ª série, n.º 133, 1999, 3258 - 3265.
40. Matosinhos ULdSd. Cuidados de Saúde Primários [Online] Disponível em: <https://www.ulsm.min-saude.pt/category/servicos/cuidados-de-saude-primarios/> [Acedido a 5 jun 2022].
41. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro, Identificação e registo dos medicamentos hemoderivados, *Diário da República*, 2.ª série, n.º 251, 2000, 17584 - 17585.
42. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, Legislação de combate à droga, *Diário da República*, 1ª série, n.º 236, 1994, 6183 - 6198.
43. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho, Grupos e subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos que podem ser objeto de comparticipação e os respetivos escalões de comparticipação, *Diário da República*, 1ª série, n.º 125, 2015, 11 - 15.
44. Europeia C. O que precisa saber sobre Medicamentos Biossimilares. 2013.
45. Europeia C. Informação sobre medicamentos biossimilares para os doentes. 2016.

46. Sam R, Feizi I. Understanding hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):97-104.
47. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(16):1663-82.
48. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet.* 1998;352(9123):220-8.
49. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hyponatraemia in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(1):206.
50. Xanthakis V, Vasan RS. Aldosterone and the risk of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(2):102-7.
51. Infarmed. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional> [Acedido a 4 jul 2022].
52. Porzi M, Burton-Pimentel KJ, Walther B, Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients.* 2021;13(5).
53. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021;89:23-34.
54. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):707-17.
55. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients.* 2018;10(12).
56. Roche Registration GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Alecensa 150 mg cápsulas. Fevereiro, 2017.
57. Roche Registration GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Rozlytrek 200mg cápsulas. Julho, 2020.
58. Takeda Pharma A/S. Resumo das Características do Medicamento. Ninlaro 4 mg cápsulas. Novembro, 2016.
59. Eli Lilly Nederland, B.V. Resumo das Características do Medicamento. Retsevm 40 mg cápsulas. Fevereiro, 2021.
60. Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento. Lorviqua 100mg comprimidos. Maio, 2019.
61. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Resumo das Características do Medicamento. Zejula 100mg cápsulas. Novembro, 2017.
62. Genzyme Europe, B.V. Resumo das Característica do Medicamento. Caprelsa 100mg comprimidos. Fevereiro, 2012.
63. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Resumo das Características do Medicamento. Venclyxto 50mg comprimidos. Dezembro, 2016.

64. Organization WH. Tobacco 2022 [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> [Acedido a 4 abr 2022].
65. Saúde DG. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2020 [Online] Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-do-tabagismo.aspx?fbclid=IwAR361DqYDPDhpv7tSJNKMv46oe51Vk8w6mZENsdXOJe3ZBLEvKYe9KbVISuY> [Acedido a 5 abr 2022].
66. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. CA Cancer J Clin. 2005;55(5):281-99; quiz 322-3, 5.
67. Picciotto MR, Kenny PJ. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(1):a012112.
68. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019;114(11):1951-69.
69. Van Schayck OCP, Williams S, Barchilon V, Baxter N, Jawad M, Katsaounou PA, et al. Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27(1):38.
70. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(5):349-62.
71. Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(2):324-36.
72. West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J, et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. Addiction. 2015;110(9):1388-403.
73. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. Addiction. 2021;116(10):2847-58.
74. Infarmed. Recolha voluntária do medicamento Champix® (0,5 mg) + (1 mg), comprimidos revestidos por película - lote n.º 00019064 e n.º 00020016, ambos com a validade 30/09/2021 2021 [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4183408/Recolha+volunt%C3%A1ria+do+medicamento+Champix%C2%AE+%280%2C5+mg%29+%2B+%281+mg%29%2C+comprimidos+revestidos+por+pel%C3%ADcula+-+lote+n.%C2%BA+00019064+e+n.%C2%BA+00020016%2C+ambos+com+a+validade+30-09-2021/d0fda24a-5345-559d-a2db-5f22b8b5d92f> [Acedido a 17 mar 2022].
75. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. Bmj. 2013;347:f5198.

76. Walker N, Bullen C, Barnes J, McRobbie H, Tutka P, Raw M, et al. Getting cytisine licensed for use world-wide: a call to action. *Addiction*. 2016;111(11):1895-8.
77. Thomas D, Farrell M, McRobbie H, Tutka P, Petrie D, West R, et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytisine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: a study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial. *Addiction*. 2019;114(5):923-33.
78. Thompson-Evans TP, Glover MP, Walker N. Cytisine's potential to be used as a traditional healing method to help indigenous people stop smoking: a qualitative study with Māori. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(5):353-60.
79. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1193-200.
80. Etter JF, Lukas RJ, Benowitz NL, West R, Dresler CM. Cytisine for smoking cessation: a research agenda. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):3-8.
81. Nides M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Jacobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). *Nicotine Tob Res*. 2021;23(10):1656-63.
82. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-303.
83. Rollema H, Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(9):2479-505.
84. Medicine USNLo. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Cytisine in Healthy Smokers 2017 [Online] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03303911> [Acedido a 20 abr 2022].
85. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Kurdziel T, Parag V, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation for Māori (the indigenous people of New Zealand) and their extended family: protocol for a randomized non-inferiority trial. *Addiction*. 2019;114(2):344-52.
86. Jeong SH, Newcombe D, Sheridan J, Tingle M. Pharmacokinetics of cytisine, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal*. 2015;7(6):475-82.
87. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 3rd, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol*. 2010;160(2):334-45.
88. Reavill C, Walther B, Stolerman IP, Testa B. Behavioural and pharmacokinetic studies on nicotine, cytisine and lobeline. *Neuropharmacology*. 1990;29(7):619-24.
89. Romano C, Goldstein A, Jewell NP. Characterization of the receptor mediating the nicotine discriminative stimulus. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(4):310-5.

90. Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. Resumo das Características do Medicamento. Dextasin 1.5mg comprimidos. Julho, 2021.
91. Hukkanen J, Jacob P, 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):79-115.
92. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(4):531-41.
93. Pérez EG, Méndez-Gálvez C, Cassels BK. Cytisine: a natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Prod Rep.* 2012;29(5):555-67.
94. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;326(1):56-64.
95. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2353-62.
96. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control.* 2006;15(6):481-4.
97. Stokes C, Papke RL. Use of an $\alpha 3\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptor subunit concatamer to characterize ganglionic receptor subtypes with specific subunit composition reveals species-specific pharmacologic properties. *Neuropharmacology.* 2012;63(4):538-46.
98. Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N, Albuquerque EX, Balfour DJ, Berg DK, et al. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev.* 1999;51(2):397-401.
99. Henderson LP, Gdovin MJ, Liu C, Gardner PD, Maue RA. Nerve growth factor increases nicotinic ACh receptor gene expression and current density in wild-type and protein kinase A-deficient PC12 cells. *J Neurosci.* 1994;14(3 Pt 1):1153-63.
100. Greene LA, Tischler AS. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(7):2424-8.
101. Rogers SW, Mandelzys A, Deneris ES, Cooper E, Heinemann S. The expression of nicotinic acetylcholine receptors by PC12 cells treated with NGF. *J Neurosci.* 1992;12(12):4611-23.
102. Turcanu DS, Kirtok N, Eibl C, Guendisch D, LaGamma EF, Nankova BB. Nicotinic receptor partial agonists alter catecholamine homeostasis and response to nicotine in PC12 cells. *Neurosci Lett.* 2012;516(2):212-6.
103. Yokotani K, Okada S, Nakamura K. Characterization of functional nicotinic acetylcholine receptors involved in catecholamine release from the isolated rat adrenal gland. *Eur J Pharmacol.* 2002;446(1-3):83-7.

104. Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. Nicotinic plant poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(8):771-81.
105. Siddiqi K, Keding A, Marshall AM, Dogar O, Li J, Huque R, et al. Effect of quitting smoking on health outcomes during treatment for tuberculosis: secondary analysis of the TB & Tobacco Trial. *Thorax*. 2022;77(1):74-8.
106. Dogar O, Keding A, Gabe R, Marshall AM, Huque R, Barua D, et al. Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8(11):e1408-e17.
107. Kalow W, Tang BK. Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(1):44-8.
108. Schrenk D, Brockmeier D, Mörike K, Bock KW, Eichelbaum M. A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(5):361-7.
109. Shirley KL, Hon YY, Penzak SR, Lam YW, Spratlin V, Jann MW. Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):961-6.
110. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):135-57.
111. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):117-25.
112. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1353-68.
113. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. *Front Pharmacol*. 2017;8:280.
114. Lizarraga-Valderrama LR. Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytother Res*. 2021;35(2):657-79.
115. Demasi S, Caser M, Lonati M, Cioni PL, Pistelli L, Najjar B, et al. Latitude and Altitude Influence Secondary Metabolite Production in Peripheral Alpine Populations of the Mediterranean Species *Lavandula angustifolia* Mill. *Front Plant Sci*. 2018;9:983.
116. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils--a review. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):446-75.
117. Soheili M, Salami M. *Lavandula angustifolia* biological characteristics: An in vitro study. *J Cell Physiol*. 2019.

118. Lin PW, Chan WC, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):405-10.
119. Sasannejad P, Saeedi M, Shoeibi A, Gorji A, Abbasi M, Foroughipour M. Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. *Eur Neurol*. 2012;67(5):288-91.
120. Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders: clinical and neuropharmacological perspectives. *CNS Drugs*. 2006;20(4):257-80.
121. Koulivand PH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the nervous system. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:681304.
122. Perry R, Terry R, Watson LK, Ernst E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. *Phytomedicine*. 2012;19(8-9):825-35.
123. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Müller WE. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS One*. 2013;8(4):e59998.
124. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, Hahn A, Rami-Mark C, Spies M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(4).
125. Aprotosoiaie AC, Hăncianu M, Costache I-I, Miron A. Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour and Fragrance Journal*. 2014;29(4):193-219.
126. Büyükokuroğlu ME, Gepdiremen A, Hacimüftüoğlu A, Oktay M. The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(1):91-4.
127. Pokajewicz K, Białoń M, Svydenko L, Fedin R, Hudz N. Chemical Composition of the Essential Oil of the New Cultivars of *Lavandula angustifolia* Mill. Bred in Ukraine. *Molecules*. 2021;26(18).
128. Denner SS. *Lavandula angustifolia* Miller: English lavender. *Holist Nurs Pract*. 2009;23(1):57-64.
129. Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(3):517-25.
130. Agency EM. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2012:1-46.

131. Han X, Gibson J, Eggett DL, Parker TL. Bergamot (*Citrus bergamia*) Essential Oil Inhalation Improves Positive Feelings in the Waiting Room of a Mental Health Treatment Center: A Pilot Study. *Phytother Res.* 2017;31(5):812-6.
132. Uzunçakmak T, Ayaz Alkaya S. Effect of aromatherapy on coping with premenstrual syndrome: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2018;36:63-7.
133. Chien LW, Cheng SL, Liu CF. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:740813.
134. Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula angustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med.* 2005;11(4):631-7.
135. Kim S, Kim HJ, Yeo JS, Hong SJ, Lee JM, Jeon Y. The effect of lavender oil on stress, bispectral index values, and needle insertion pain in volunteers. *J Altern Complement Med.* 2011;17(9):823-6.
136. Lehrner J, Marwinski G, Lehr S, Jhren P, Deecke L. Ambient odors of orange and lavender reduce anxiety and improve mood in a dental office. *Physiol Behav.* 2005;86(1-2):92-5.
137. Zald DH, Pardo JV. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol.* 2000;36(2):165-81.
138. Cavanagh HM, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res.* 2002;16(4):301-8.
139. Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs. *Neurochem Int.* 2011;59(2):138-49.
140. Kasper S, Volz HP, Dienel A, Schläpke S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression--A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(2):331-40.
141. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatry.* 2009;66(7):627-35.
142. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol.* 2009;88(1):17-31.
143. Silenieks LB, Koch E, Higgins GA. Silexan, an essential oil from flowers of *Lavandula angustifolia*, is not recognized as benzodiazepine-like in rats trained to discriminate a diazepam cue. *Phytomedicine.* 2013;20(2):172-7.
144. Elisabetsky E, Marschner J, Souza DO. Effects of Linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res.* 1995;20(4):461-5.
145. Elisabetsky E, Brum LF, Souza DO. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine.* 1999;6(2):107-13.

146. Silva Brum LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res.* 2001;26(3):191-4.
147. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2019;65:153099.
148. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
149. Karaman T, Karaman S, Dogru S, Tapar H, Sahin A, Suren M, et al. Evaluating the efficacy of lavender aromatherapy on peripheral venous cannulation pain and anxiety: A prospective, randomized study. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;23:64-8.
150. Şentürk A, Tekinsoy Kartın P. The Effect of Lavender Oil Application via Inhalation Pathway on Hemodialysis Patients' Anxiety Level and Sleep Quality. *Holist Nurs Pract.* 2018;32(6):324-35.
151. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, et al. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(5):277-87.
152. Kasper S, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Koch E, Dienel A. Silexan in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(6):412-20.
153. Müller WE, Sillani G, Schuwald A, Friedland K. Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender. *Neurochem Int.* 2021;143:104899.
154. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(6):859-69.
155. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine.* 2010;17(2):94-9.
156. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep--A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(11):1960-7.
157. Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, Dienel A, et al. Silexan does not cause withdrawal symptoms even when abruptly discontinued. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017;21(3):177-80.

ANEXOS

Anexo 1 - Formações realizadas no âmbito do Estágio Curricular em farmácia comunitária.

Marca	Formação	Data
Bioderma	Produtos gama Cicabio e Atoderm	25/01/2022
Perrigo	Cessação tabágica	03/02/2022
Perrigo	Higiene oral	17/02/2022
Perrigo	Problemas do sono	09/03/2022
Farma+	Produtos e problemas do retorno venoso	14/03/2022
Apivita	Produtos da marca (antienvelhecimento)	17/03/2022
Uriage	Produtos da marca	17//03/2022
Escola de Pós-graduação em saúde e gestão	Gestão do envelhecimento	18/03/2022
La Roche Posay	O microbioma e as alergias	21/03/2022
Escola de Pós-graduação em saúde e gestão	O papel do magnésio	22/03/2022
Cantabria	Produtos Elancyl	24/03/2022
Reckitt	Produtos da marca	25/03/2022
Escola de Pós-graduação em saúde e gestão	Intervenção da farmácia na Sarcopenia	29/03/2022
Mustela	Pele atópica	30/03/2022
Escola de Pós-graduação em saúde e gestão	Noções básicas saúde animal	30/03/2022
Escola de Pós-graduação em saúde e gestão	Estrias	7/04/2022
Cantabria	Produtos Beretrix (pele oleosa)	11/04/2022
Elgydium	Escovas e acessórios	11/04/2022
Bioderma	Marca completa	19/04/2022
Heliocare	Produtos da marca	21/04/2022

Anexo 2 - Panfleto “Higiene íntima feminina” no âmbito do Dia Internacional da Mulher.

Higiene

- **1x ao dia**, dependendo do clima, atividade física, etc.
- Durante cerca de **2-3 minutos**.



1. **Água corrente**;
2. Fazer movimentos que **evitem transferir o conteúdo perianal para a região vulvar**;
3. Secar as áreas lavadas (sem esfregar);



Hidratação



- Usar geles ou cremes vaginais de base aquosa e com pH ácido.

Proteção

- Em caso de:

Excesso de transpiração

Incontinência urinária

- Pensos higiênicos respiráveis e trocados com frequência ou vestuário absorvente adequado e roupa interior extra disponível, quando necessário.

Vestuário



- Permitir a ventilação local;
- Trocar as roupas íntimas diariamente e evitar roupas demasiado apertadas.

Tipo de produto



- > **Hipoalergénico**;
- ✓ Produtos líquidos
- > **pH ácido**, variando entre 4,2 a 5,6;
- > **Detergência suave** para não irritar ou secar.



Sem perfume pode ajudar a diminuir a irritação da pele.

Toalhetes humedecidos

(úteis na higiene fora de casa, sanitários de uso público, etc).



Produtos sólidos podem causar mais **fricção** apresentando, geralmente **pH mais elevado** e são **partilhados** com outras pessoas.



EM CASO DE DÚVIDA, ACONSELHE-SE COM O SEU FARMACÊUTICO

FARMÁCIA TROFENSE

RUBRICA:

PONTOS NOS I'S

HIGIENE ÍNTIMA FEMININA



8 MARÇO
DIA DA MULHER



JÁ CONHECE O PODER DA HIGIENE ÍNTIMA?

A vulva é a primeira linha de defesa para proteger o trato genital da infeção, devido ao **ambiente vaginal ácido**. O pH vulvar pode variar entre 3,5 e 4,7, podendo ser afetado por:

- **Fatores internos**: humidade, suor, corrimento vaginal, menstruação, contaminação da urina e das fezes, idade e infeções presentes.



- **Fatores externos**: uso de sabão, detergentes, produtos cosméticos, oclusão com roupa apertada ou pensos higiênicos e produtos de depilação.

O **pH vaginal** correlaciona-se com a quantidade total de ácido láctico, sendo esta regulada por uma hormona, o **estrogénio**.

FASE REPRODUTIVA

↓

pH 3.8-4.4 (ácido)

MENOPAUSA

↓

pH 6.5-7.0 (alcalino)

Após a menopausa, e à medida que os níveis de estrogénio diminuem, o **pH vaginal aumenta**, estando associado ao **aumento de infeções**.

Pós-menopausa

Hidratar é essencial, assim como usar produtos de higiene com **pH próximo ao fisiológico** para evitar maior secura e consequente prurido.

Em **mulheres grávidas** é necessário ter especial atenção à higiene íntima, uma vez que infeções recorrentes podem contribuir para complicações no momento do parto.



1. Não introduzir água e/ou outros produtos no interior da vagina;
2. Não usar sprays perfumados ou talco.

RECOMENDAÇÕES

Período perimenstrual e menstrual

A higiene deverá ser mais frequente



Uso prolongado  São seguros, desde que trocados frequentemente

Infância

- A falta, mas também os excessos, na frequência e fricção durante a higiene podem trazer consequências desagradáveis. Deve ser feita a higiene diária e após defecação.

Atividade sexual



- Após o ato sexual, lavar a área genital externa com água e produto de higiene íntima. Não se recomendam lavagens vaginais.

Atividade física



- Trocar o vestuário e fazer a higiene dos genitais, logo após exercício físico.

Anexo 3 - Powerpoint “Dia Mundial do Sono” apresentado na escola secundária.



Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FARMÁCIA TROFENSE

O sono

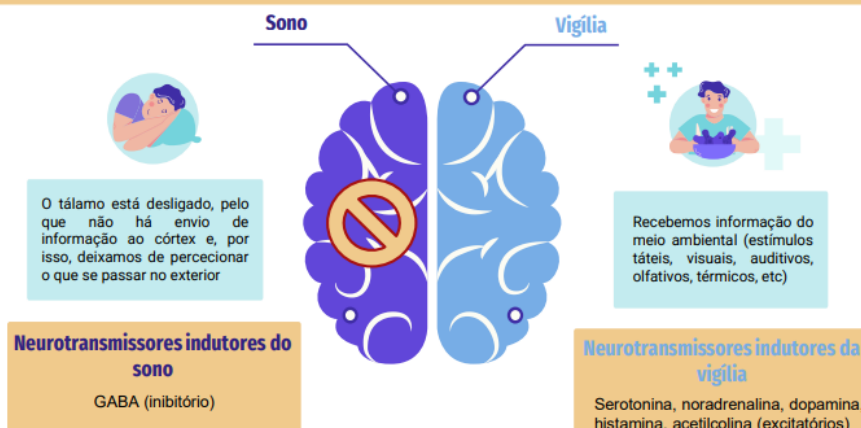
Qual a sua importância?

Carolina Azevedo
Faculdade de Farmácia da
Universidade do Porto

Porque dormimos?



Vigília versus Sono – anatomia do sono



Fases do sono



Ciclos do sono

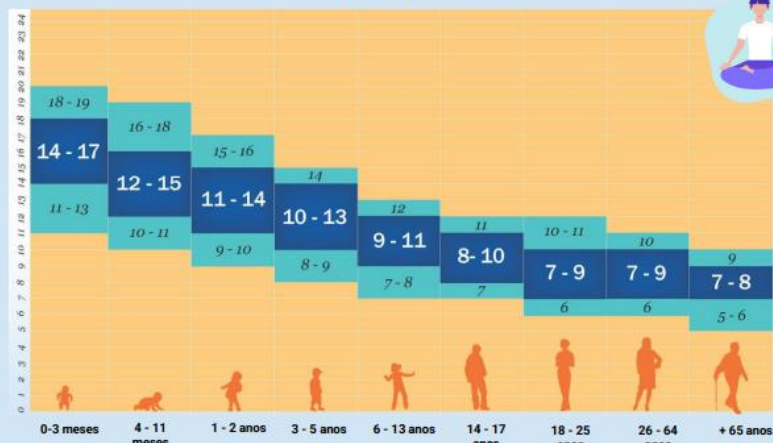
Em média, cada ciclo de sono dura cerca de 90 minutos (no adulto) e repetem-se ao longo da noite, entre 4 a 6 vezes.

Ritmo circadiano

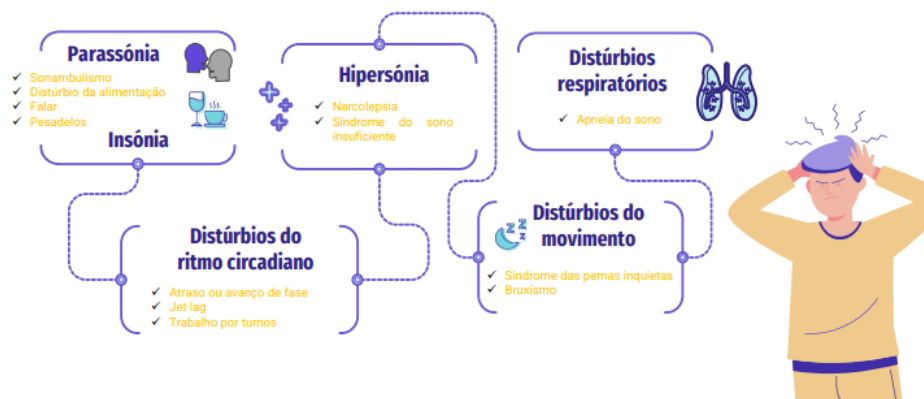
✓ Os ritmos circadianos são mudanças físicas, mentais e comportamentais compostos por ciclos de, aproximadamente, **24 horas**. Estes ciclos são responsáveis por nos manter alerta ou com sono em intervalos regulares (ciclo do sono-vigília).



8 horas para todos?



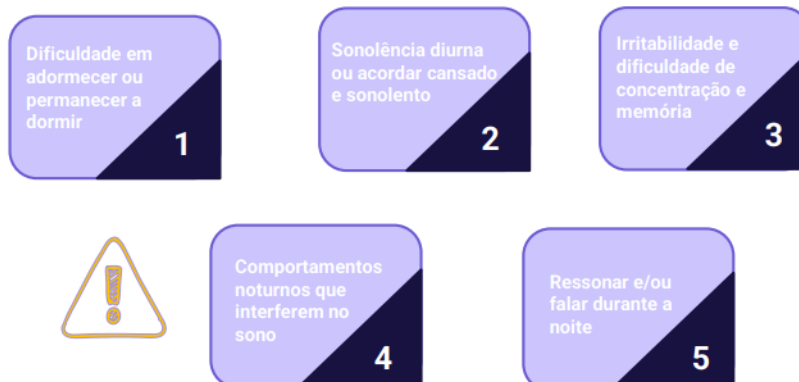
Distúrbios do sono



Consequências da falta de sono



Qualquer um destes sinais pode indicar um distúrbio do sono





Higiene do sono



Exercício físico

Pelo menos 30 minutos e evitar 3-4h antes de deitar

Horários regulares

De deitar e levantar todos os dias.





Alimentação

Evitar comer pelo menos, 2 a 3h antes de dormir. Optar por um jantar leve, sem álcool e com redução de líquidos à noite

Ecrãs

A luminosidade antes de dormir bloqueia a hormona da noite





Estimulantes

Evitar consumo de tabaco e bebidas com cafeína (café, chá preto, coca-cola, entre outros) a partir do final da tarde

 FARMÁCIA TROFENSE

 **U. PORTO**
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Obrigada pela atenção!

Carolina Azevedo
Faculdade de Farmácia da
Universidade do Porto



Anexo 4 - Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2).

**THE
GLOBAL
HEALTH
NETWORK**
Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**DIANA CAROLINA SOARES
AZEVEDO**

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

89%

on

01/07/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number c725efd6-fab6-4a83-a30b-0603c90e5674 Version number 0

Anexo 5 - Antibióticos administrados por via intravenosa (IV)/intramuscular (IM) e respetiva quantidade de sódio contida em cada ampola ou frasco.

Fármaco	Quantidade de sódio (mg)	Percentagem da dose máxima diária de sódio recomendada
Amicacina Labesfal 250 mg/ml Solução Injetável	Cada frasco contém 16,6 mg de sódio	Equivalente a 0,83% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Amoxicilina + Ácido Clavulânico Generis 1000 mg + 200 mg pó para solução injetável	Cada frasco contém 63 mg de sódio	Equivalente a 3,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Amoxicilina + Ácido Clavulânico Normon 2000 mg + 200 mg pó para solução injetável	Cada frasco ou ampola contém 125,9 mg de sódio	Equivalente a 6,30% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Betamox (Amoxicilina + Ácido Clavulânico) 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml Pó e solvente para solução injetável	Cada frasco contém 31,5 mg de sódio	Equivalente a 1,58% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Azitromicina Farmoz IV 500 mg pó para solução para perfusão	Cada frasco contém 168,2 mg de sódio	Equivalente a 8,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Lentocilin S 1200 (Benzilpenicilina benzatínica), 1 200 000 UI/4 ml, Pó e veículo para suspensão injetável	Cada frasco contém 9,9 mg de sódio	Equivalente a 0,49% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Lentocilin S 2400 (Benzilpenicilina benzatínica), 2400 000 UI/6,5 ml, Pó e veículo para suspensão injetável	Cada frasco contém 19,8 mg de sódio	Equivalente a 0,99% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Lentocilin 6.3.3 (Benzilpenicilina benzatínica), 600 000 UI + 300 000		Equivalente a 0,39% da ingestão diária máxima recomendada pela

UI + 300 000 UI, Pó e veículo para suspensão injetável	Cada frasco contém 7,8 mg de sódio	OMS de 2 g de sódio para um adulto
Penicilina (Benzilpenicilina potássica) Atral 1 M.U.I. Pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 23 mg de sódio	Equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Penicilina (Benzilpenicilina potássica) Atral 20 M.U.I. Pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 122 mg de sódio	Equivalente a 6,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Penicilina (Benzilpenicilina sódica) Atral (1 M.U.I) Pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 44,8 mg de sódio	Equivalente a 2,24% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Penicilina (Benzilpenicilina sódica) Atral 20 M.U.I Pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 896,4 mg de sódio	Equivalente a 44,82% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Cefazolina Labesfal 1 g pó e solvente para solução injetável IV	Cada frasco contém 50,6 mg de sódio	Equivalente a 2,53% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Fotaxil (Cefotaxima) 1 g pó para solução injetável ou para perfusão	Cada frasco contém aproximadamente 48 mg de sódio	Equivalente a 2,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Cefotaxima Labesfal 500 mg pó e solvente para solução injetável IM/IV	Cada frasco contém 25,2 mg de sódio	Equivalente a 1,3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Cefoxitina Labesfal, 1000mg/10 ml, pó e solvente para solução injectável (IV)	Cada frasco contém 51,2mg de sódio	Equivalente a 2,56% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto

Ceftazidima Hikma, 1 g. pó para solução injetável ou para perfusão	Cada frasco contém 52 mg de sódio	Equivalente a 2,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Zavicefta (Ceftazidima + Avibactam) 2 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão	Cada frasco contém 146 mg de sódio	Equivalente a 7,3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Zerbaxa (Ceftolozano + Tazobactam) 1 g/0,5 g pó para concentrado para solução para perfusão	Cada frasco contém 230 mg de sódio	Equivalente a 11,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Ceftriaxona Fresenius 1000 mg/10 ml pó e solvente para solução injetável	Cada frasco contém 82,32 mg de sódio	Equivalente a 4,12% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Ceftriaxona Hikma 1000 mg Pó para Solução Injetável IV	Cada frasco contém, aproximadamente, 83 mg de sódio	Equivalente a 4,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Cefuroxima Hikma 750 mg/6 ml pó e solvente para solução injetável	Cada frasco contém 40,6 mg de sódio	Equivalente a 2,03% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml solução para perfusão	Cada frasco contém 347 mg de sódio	Equivalente a 17,35% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Clincina (Clindamicina Labesfal) 600 mg/4 ml solução injetável	Cada ampola contém 43,35mg de sódio	Equivalente a 2,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Colixin (Colistimetato de sódio) 1.000.000 U.I. Pó para solução injetável o	Cada frasco contém 5,27 mg de sódio	Equivalente a 0,26% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto

Cotrimoxazol Teva 480 mg/5 ml solução injectável	Cada frasco contém 63 mg de sódio	Equivalente a 3,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto
Cubicin (Daptomicina) 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão	Cada frasco contém menos do que 23 mg de sódio	Equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto
Ertapenem Fresenius Kabi 1 g pó para concentrado para solução para perfusão	Cada frasco para injetáveis contém cerca de 137 mg de sódio	Equivalente a 6,85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto
Flucloxacilina Kabi 1000 mg pó para solução injetável ou para perfusão	Cada frasco contém, aproximadamente, 102 mg de sódio	Equivalente a 5,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Flucloxacilina Hikma 500 mg pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 51 mg de sódio	Equivalente a 2,55% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Fomicyt (fosfomicina dissódica) 4000 mg pó para solução injetável	Cada frasco contém cerca de 1280 mg de sódio	Equivalente a 64% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
Gentamicina Labesfal, 80 mg/2 ml, Solução injetável	Cada frasco contém cerca de 1,44 mg de sódio	Equivalente a 0,072% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
Imipenem/Cilastatina Hikma 500 mg/500 mg pó para solução para perfusão	Cada frasco contém aproximadamente 37,5 mg de sódio	Equivalente a 1,88% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
Imipenem + Cilastatina + Relebactam 500 mg/500 mg/250 mg pó para solução para perfusão	Cada frasco contém 37,5 mg de sódio	Equivalente a 1,88% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
Isoniazida (Dux Pharma) 500 mg pó para solução injetável	Sem informação	Sem informação

Levofloxacina Hikma 5 mg/ml solução para perfusão	Cada frasco contém 372,6 mg de sódio	Equivalente a 18,63% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Linezolida Kabi, 600 mg/300ml solução para perfusão	Cada saco contém 114 mg de sódio	Equivalente a 5,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Metronidazol Braun 5 mg/mL solução para perfusão	Cada frasco contém 322 mg de sódio	Equivalente a 16,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Piperacilina + Tazobactam Generis 2000 mg + 250 mg Pó para solução para perfusão	Cada frasco contém 108 mg de sódio	Equivalente a 5,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g, Pó para solução para perfusão	Cada frasco contém 224mg de sódio	Equivalente a 11,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto
Rifocina 250 mg/3 ml Solução injetável	Cada frasco contém menos do que 23 mg de sódio	Equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto
Rifampicina Sanofi 600mg Pó para solução injetável	Sem informação	Sem informação

Anexo 6 - Powerpoint acerca do princípio ativo “citisiniclina” apresentado em farmácia comunitária, no âmbito da formação interna à equipa.

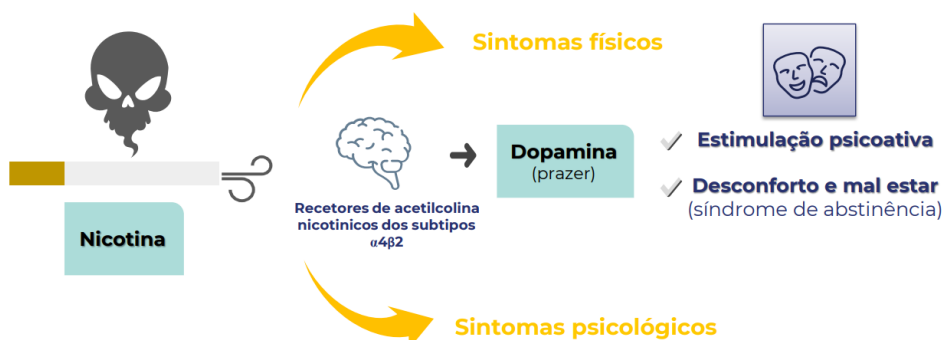


Índice

1. Introdução
2. Mecanismo de dependência da nicotina
3. Mecanismo de ação da citisiniclina
4. Farmacocinética
5. Eficácia
6. Interações medicamentosas
7. Efeitos adversos
8. Precauções especiais de utilização

1

Mecanismo de dependência



1. Picciotto MR, Kenny PJ. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(1):a002012.
2. Tatarski P, Vinnikov O, Courtney RZ, Behavioz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019;114(11):1951-69.
3. Van Schayck CCS, Williams, Barchion V, Baster N, Javed M, Katsakouli PA, et al. Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the JPCPC. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27(1):18.
4. Guletti F, Filippini A, Rossetti C, Giordano P, Iacucci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(3):349-62.

2

Fármacos mais utilizados na cessação tabágica

1.

Terapia de substituição da nicotina

Adesivo transdérmico de nicotina, gomas para mascar, pastilhas para chupar

2.

Varencilina

Descontinuado em Portugal

3.

Citisiniclina

Recente em Portugal

5. West R, Raw M, McNeill A, Sead L, Averyard P, Bitton J, et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction*. 2015;110(9):1388-403. 3

Citisiniclina – Dextasin (agonista parcial)

Mecanismo de ação

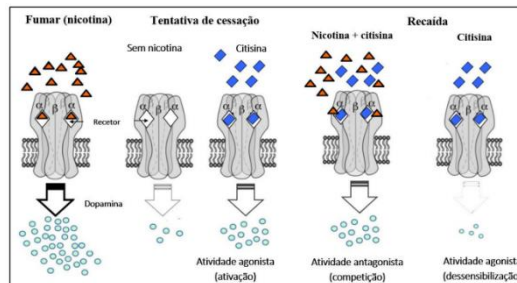


Figura 1. Mecanismo de ação da citisiniclina (6)

→ **Agonista** - Substitui a nicotina e reduz a ansiedade proveniente do ato de cessação tabágica, pois é capaz de reproduzir os efeitos de ativação da nicotina (produção de dopamina).

→ **Agonista** - Dessensibiliza o receptor.

→ **Antagonista** - Na presença de nicotina, a citisiniclina compete com a nicotina pelo mesmo local de ligação e atenua o efeito de recompensa da nicotina inalada, contribuindo para uma atividade antagonista competitiva, deslocando gradualmente a nicotina devido à sua ligação mais forte.

6. Rollemo H, Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4 \beta 2$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(9):2479-505. 4

Citisiniclina - Dextasin

Farmacocinética



Absorção

- Rápida e total no trato gastrointestinal
- T médio de permanência no organismo = 6 horas
- Cmáx plasma = 15.55 ± 6.55 ng/mL, após 0,92h da administração
- T1/2 médio no plasma = 4 horas

Limitação
Baixa penetração na barreira hematoencefálica

Lipofilia Ionização
Transportadores de efluxo



Metabolismo

O fármaco é excretado de forma praticamente inalterada após a administração de 1,5 e 3mg

Parece ser seguro em doentes com insuficiência hepática - São necessários estudos - Contraindicado

Eliminação

Renal (transportadores)

São necessários estudos em doentes com insuficiência renal - Contraindicado



7. Medicine U.S.L. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Cytisine in Healthy Smokers 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Cytisine&rank=1>]
8. Jeong SH, Nawcombe D, Sheridan J, Tingle M. Pharmacokinetics of cytisine, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal*. 2015;7(6):475-82.
9. Rollemo H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 3rd, Cox JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol*. 2015;176(2):334-44. 5

Regime posológico

Duração do tratamento
25 dias

NOTA

$TI/2 = 4h$
 $TI/2 \text{ nicotina} = 2h$

Dia 1 a 3	2h → 2h → 2h → 2h → 2h → 2h	6 comp	9 mg
Dia 4 a 12	2,5h → 2,5h → 2,5h → 2,5h → 2,5h	5 comp	7,5 mg
Dia 13 a 16	3h → 3h → 3h → 3h	4 comp	6 mg
Dia 17 a 20	4-5h → 4-5h → 4-5h	3 comp	4,5 mg
Dia 21 a 24	6h → 6h	2 comp	3 mg
Dia 25		1 comp	1,5 mg

Figura 2. Regime posológico citisinicla (2,7,10)

Diretiva: reduzir o número de cigarros fumados durante os primeiros 4 dias de tratamento, e deixar de fumar, definitivamente, no **5º dia → DIA 0 (primeiro dia sem fumar)**.

Não cumprimento: interromper tratamento e recomençar 2/3 meses após

2. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RD, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 2019;114(10):1991-99.
7. Medicine UNILU. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Cytisine in Healthy Smokers 2017. [Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/T01030301>]
10. Alford Farmacia Polska Sp. z o.o. Resumo das Características do Medicamento, Dextasin 15mg comprimidos, Julho, 2021.

6

Eficácia

Estudos *in vitro* e *in vivo*



A **citina** liga-se com **maior afinidade** aos receptores $\alpha 2\beta 4$ do que a própria nicotina. No entanto, tem uma **eficácia apenas parcial** nestes receptores, em comparação com a nicotina que é um agonista total

Ativação	Afinidade (EC_{50} μM)
Nicotina	$0,06 \pm 0$
Vareniclina	$1,4 \pm 0,1$
Citina	$2,0 \pm 0,1$

Figura 3. Eficácia agonista e potência da afinidade dos agonistas para o receptor $\alpha 2\beta 4$. EC_{50} , concentração em μM para obter 50% de ativação do receptor. Adaptada de [1]

Dessensibilização	Afinidade (IC_{50} nM)
Nicotina	$2,8 \pm 1,1$
Vareniclina	$0,07 \pm 0,01$
Citina	$0,05 \pm 0,01$

Figura 4. Eficácia agonista e potência da afinidade dos agonistas para o receptor $\alpha 2\beta 4$. IC_{50} , concentração em nM para obter 50% de inibição do receptor. Adaptada de [1]

- Apesar de a **administração e concentração do fármaco diminuir ao longo do tratamento**, percebe-se que até mesmo **concentrações muito baixas** (na ordem dos nanomolar) de citina são capazes de manter, por exemplo, o mecanismo de **dessensibilização** nos receptores, culminando numa eficácia clínica do fármaco
- A citina foi administrada oralmente em doses crescentes e demonstrou que **aumentava o turnover de dopamina** no núcleo accumbens do rato

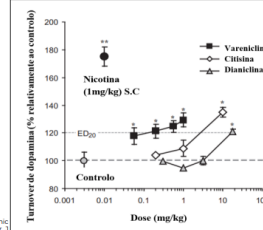


Figura 5. Turnover de dopamina no núcleo accumbens de ratos. Curvas de dose-resposta segundo a administração oral de vareniclina, citina e disancina, em comparação com o efeito de 1 mg/kg S.C. de nicotina e controles. Adaptada de [1]

9. Rolletta H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 3rd, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 2\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and disancina translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol*. 2010;160(2):338-45.
11. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbeke M, Parag V, Polkhe S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(10):2847-58.
12. West R, Zengeni W, Cichyńska M, Lewandowska D, Dacki J, Jurek P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1189-200.
13. Walker N, Hoggart C, Ormer M, Mhambhira H, Barnes J, Nkomo V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2165-73.

7

Citisinicla - Dextasin

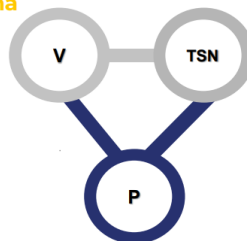
Eficácia

Varenicla versus citisinicla

Um estudo realizado em humanos com duração de 12 semanas de tratamento com varenicla e citina, demonstrou que a **citina é pelo menos tão eficaz como varenicla**.

Dose de manutenção para a citisinicla até à semana 12

Apesar da varenicla demonstrar características farmacodinâmicas mais favoráveis, a citina revelou ter uma eficácia equivalente no processo de cessação tabágica.



TSN versus citisinicla

Um estudo de eficácia realizado em humanos comparou a citina versus TSN e mostrou que **a citina era superior à TSN** entre os fumadores dependentes, motivados a deixar de fumar.

Taxa de abstinência aos 6 meses foi significativamente superior no grupo de citina do que no grupo de TSN.

A citina revelou uma **maior frequência de eventos adversos**.

Placebo versus citisinicla

Um estudo de eficácia realizado em humanos, demonstrou que a **citina é mais eficaz que o placebo** no processo de cessação tabágica. **Taxa de abstinência aos 6 e 12 meses superior para o fármaco**. Neste estudo a citina revelou uma **maior frequência de eventos adversos**, sendo os mais prevalentes os efeitos gastrointestinais.

9. Rolletta H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 3rd, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 2\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and disancina translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol*. 2010;160(2):338-45.
11. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbeke M, Parag V, Polkhe S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(10):2847-58.
12. West R, Zengeni W, Cichyńska M, Lewandowska D, Dacki J, Jurek P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1189-200.
13. Walker N, Hoggart C, Ormer M, Mhambhira H, Barnes J, Nkomo V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2165-73.

8

Citisiniclina - Dextasin

Interações medicamentosas



Estudos randomizados e controlados com placebo demonstraram que a citisina não apresenta benefícios significativos nas taxas de abstinência em doentes com tuberculose, comparativamente com o placebo.

14. Bollema H, Hunt RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4 \beta 2$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(9):2479-505.
15. Siddiqui K, Keding A, Marshall AM, Dogar O, U J, Huque R, et al. Effect of quitting smoking on health outcomes during treatment for tuberculosis: secondary analysis of the TB & Tobacco Trial. *Thorax*. 2022;77(1):74-8.
16. Dogar O, Keding A, Gabe R, Marshall AM, Huque R, Banau D, et al. Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8(11):e1408-e17.

9

Citisiniclina - Dextasin

Principais efeitos adversos



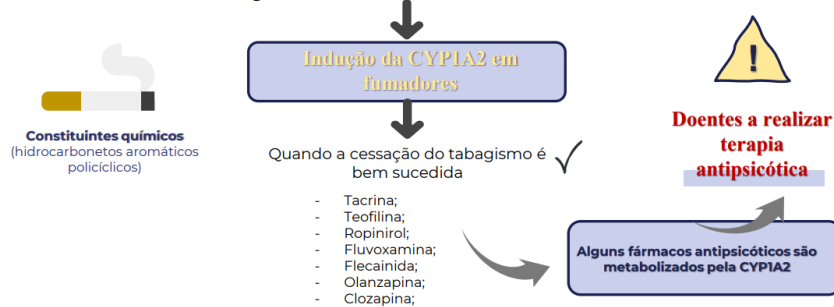
17. West BJ, Zelená V, Cedyková M, Luvandrová D, Pátek J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2019;380(3):199-205.
18. Walker R, Smith B, Barnes J, Verbeek M, Kurland T, Parag V, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation for Māori (the indigenous people of New Zealand) and their extended family: protocol for a randomized non-inferiority trial. *Addiction*. 2019;114(2):344-52.
19. Jacobsen M, Newcombe D, Sheridan J, Tring M. Pharmacokinetics of cytisine, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal*. 2015;7(8):1475-82.
20. Walker R, Hone C, Cove M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2353-62.
21. Scovos C, Pappas RL. Use of an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subunit: conalbumin to characterize ganglionic receptor subtypes with specific subunit composition reveals species-specific pharmacologic properties. *Neuropharmacology*. 2012;63(4):538-46.
22. Tople P, Vepřeková J, Courtney D, Benowitz N. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 2019;114(7):995-101.

10

Citisiniclina - Dextasin

Precauções na utilização

Interagem com enzimas metabolizadoras de fármacos



20. Shirley KL, Hon YY, Pensak SR, Lam YW, Sprafkin V, Senn MW. Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):961-6.
21. DiLoreto M, Cornuz J, Oheka B, Kohler-Serra M, Puh M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphism on CYP1A2 activity and imipramine. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(1):17-25.
22. Anderson GD, Chen LH. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabis and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1333-68.

11

Aconselhamento



- 1 - Idade
- 2 - Hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes
- 3 - Gravidez e amamentação
- 4 - Comorbilidades
- 5 - Medicação concomitante
- 6 - Possível medicação tomada para cessação do tabagismo
- 7 - Se fez tratamento com Citisiniclina (Citisina) sem resultado ou tratamento não completo há menos de 2 a 3 meses
- 8 - Intenção de parar de fumar
- 9 - Determinar o grau de dependência à nicotina (teste de Fagerstrom)



Se cumpre cumulativamente condições dispensa exclusiva em farmácia, dispensar o medicamento e prestar informação / recomendações de utilização

CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO PARA CONSULTA MÉDICA:

- Idade superior a 65 anos ou inferior a 18 anos
- Hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes
- Utentes com qualquer das patologias ou situações (**doenças cardiovasculares, insuficiência hepática ou renal**), mencionadas anteriormente
- Utentes que tomam/usam os medicamentos listados (**secção interações medicamentosas e precauções de utilização**)
- Utentes que já tomam/usam medicação para cessação do tabagismo
- Utentes que fizeram tratamento com Citisiniclina sem resultado ou tratamento não completo há menos de 2 a 3 meses

12

Nota final:

O farmacêutico pode ter um papel fundamental no processo, nomeadamente, na prestação de apoio comportamental nas primeiras semanas de tratamento, permitindo uma melhoria da adesão ao medicamento!

13

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021 - 2022

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