



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Carolina Ferreira de Oliveira

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

Relatório de Estágio Curricular

Carolina Ferreira de Oliveira



Farmácia Birra

Fevereiro a julho de 2022

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza

Monitora Farmácia Comunitária: Dra. Joana Martins

Outubro 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 o 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, 22 de outubro de 2022

Carolina Ferreira de Oliveira

Agradecimentos

O estágio profissionalizante foi deveras enriquecedor uma vez que me permitiu ter um primeiro contacto com a profissão farmacêutica. Esta experiência foi ainda mais marcante devido a todos que me acompanharam ao longo destes 6 meses.

Terminada a última etapa do meu percurso académico é tempo de agradecer a todos os que fizeram parte desta longa caminhada pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto.

Gostaria por começar a agradecer a toda a equipa da Farmácia Birra pelo excelente ambiente e partilha de conhecimentos que me proporcionaram ao longo de todo o estágio, em particular à minha monitora a Dra. Joana Martins, por toda a paciência e exemplo de profissionalismo farmacêutico que demonstrou desde o primeiro dia.

Gostaria também de agradecer a todo o corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial ao meu orientador Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, por sempre incutirem em mim o rigor e a meticulosidade necessária para um bom exercício da atividade farmacêutica, garantindo-me sempre as ferramentas necessárias para tal.

Por fim gostaria de agradecer aos meus pais, amigas e namorado por todo o apoio e motivação que me proporcionaram ao longo destes 5 anos.

A todos o meu sincero obrigada.

Resumo

O estágio profissionalizante permite integrar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso na prática farmacêutica. A vontade do contacto com os utentes levou-me a realizar os 6 meses de estágio em Farmácia Comunitária, pelo que todo o conteúdo do presente relatório se refere à prática de Farmácia Comunitária na Farmácia Birra.

Este relatório divide-se em duas partes. A parte 1 refere-se à descrição das atividades realizadas no âmbito do estágio curricular. Esta é subdividida em 3 partes: a primeira parte é referente à contextualização do estágio, nomeadamente características sociogeográficas, serviços disponibilizados, entre outros; na segunda parte encontra-se um cronograma de atividades desenvolvidas e a sua respetiva explicação; já na terceira parte são apresentados 4 exemplos de atividades desenvolvidas na Farmácia Birra, onde abordo temas como aconselhamento farmacêutico na gravidez, formas de preparação dos diferentes tipos de dispositivos inalatórios, utilização de medicamentos de uso humano em animais de companhia e Seguimento Farmacoterapêutico.

Na parte 2 do relatório constam 3 temas de desenvolvimento com forte suporte científico e de interesse atual da farmácia. São estes a Importância da Citisiniclina como nova abordagem terapêutica, não sujeita a receita médica, na cessação tabágica – alvo de uma formação interna-, o papel da utilização de *Serenoa repens* como adjuvante no tratamento de alopecia androgenética e evidência da eficácia da utilização de probióticos na depressão. O desenvolvimento destes temas permitiu-me aprofundar e atualizar os meus conhecimentos nas diversas áreas e assim contribuir para um aconselhamento mais cuidado e consolidado aos utentes.

O presente relatório termina com uma conclusão global acerca do estágio e com a apresentação do suporte bibliográfico e respetivos anexos das atividades efetuadas.

Índice geral

Declaração de integridade	II
Agradecimentos.....	III
Resumo	IV
Índice geral	V
Índice de anexos	VII
Índice de imagens	VII
Lista de abreviaturas	VIII

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular	1
Cronograma de atividades	2
Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1.....	4
Atividade 2	6
Atividade 3	8
Atividade 4	10

Parte 2. Temas de desenvolvimento

TEMA 1 Importância da Citisiniclina como nova abordagem terapêutica, não sujeita a receita médica, na cessação tabágica	12
Introdução.....	12
Enquadramento	12
A nicotina.....	12
Fármacos utilizados na cessação tabágica	13
MSRM	14
Terapêutica de substituição nicotínica	14
Citisiniclina.....	15
Origem.....	15
Posologia e modo de utilização	15
Farmacocinética	15
Mecanismo de ação	16
Eficácia	17
Custo	19
Segurança	19
Conclusão.....	20
TEMA 2 Papel da utilização de <i>Serenoa repens</i> como adjuvante no tratamento da alopecia androgenética	21

Introdução.....	21
Enquadramento.....	21
A alopecia.....	21
Fisiopatologia da alopecia androgenética	22
Tratamento da alopecia androgenética	23
<i>Serenoa repens</i>	24
Origem.....	24
Farmacocinética e farmacodinâmica	24
Eficácia	25
vs placebo	25
vs finasterida.....	25
vs minoxidil.....	26
juntamente cetozonazol.....	26
juntamente com outros extratos vegetais.....	26
Segurança	27
Conclusão.....	27
TEMA 3 Evidência da eficácia do uso de probióticos para a depressão.....	29
Introdução.....	29
Enquadramento.....	29
A depressão	29
Fisiopatologia.....	29
Tratamento farmacológico	30
Probióticos	31
Potencial mecanismo de ação	31
Evidência da eficácia da suplementação com probióticos na depressão	32
Objetivos e métodos	32
Resultados	32
Conclusão.....	36
Conclusão Global	37
Bibliografia.....	38
Anexos.....	51

Índice de anexos

Anexo 1: Planta do espaço interior da Farmácia Birra.	51
Anexo 2: Póster “Aconselhamento farmacêutico na gravidez” realizado no âmbito da atividade 1.	52
Anexo 3: Classificação da FDA relativa à segurança de fármacos utilizados na gravidez, adaptado de (1,2).	53
Anexo 4: Panfleto sobre utilização de medicamentos de uso humano em animais de companhia, realizado no âmbito da atividade 2.	54
Anexo 5: <i>Flyer</i> para uso interno sobre as formas de preparação dos diferentes tipos de dispositivos inalatórios, realizado no âmbito da atividade 3.	55
Anexo 6: Estado de situação da utente referida na atividade 4.	56
Anexo 7: Intervenção realizada na utente referida na atividade 4.	57

Índice de figuras

Figura 1 Estruturas químicas da acetilcolina (a), nicotina (b) e citisiniclina (c).	16
Figura 2 Estrutura química do β -sitosterol	24

Lista de abreviaturas

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteróides

DGS - Direção-Geral da Saúde

FDA - *Food and Drug Administration*

FEFO – *First Expired First Out*

FIFO - *First In First Out*

IBP - Inibidores da Bomba de Prótons

IC - Intervalo de Confiança

IECAS - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PRM - Problema Relacionado com a Medicação

PSA - *Prostate-Specific Antigen*

PVP - Preço de Venda ao Público

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SNC - Sistema Nervoso Central

UFC - Unidades Formadoras de Colónia

UGT - Uridina 5'difosfato-glucuronosiltransferase

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu no período entre 1 de fevereiro e 29 de julho, na Farmácia Birra. Localizada na Praça da Liberdade, centro do Porto, a Farmácia Birra já conta com mais de 100 anos de serviço à comunidade e, atualmente, dispõe de um grupo coeso, onde a cada elemento são atribuídas funções distintas que vão alternando ao longo do tempo. A Direção Técnica está a cargo da Dra. Graça Pereira Lopes e a equipa é composta por 3 Farmacêuticas: Dra. Joana Martins, Dra. Cláudia Duarte e Dra. Susana Ribeiro, 3 Técnicos de Farmácia: Dr. Pedro Coutinho, Dr. Carlos Salgado e Dra. Patrícia Moreira e uma especialista em dermocosmética: Cristina Rocha.

Esta farmácia está inserida no grupo SOFARMA, juntamente com mais 6 farmácias e uma parafarmácia, distribuídas pelos distritos de Braga e Porto. Devido ao seu horário alargado de funcionamento, das 8:00 horas às 22:00 horas durante todo o ano, e à sua localização privilegiada, a Farmácia Birra conta com uma população de utentes muito heterogénea, abrangendo desde clientes habituais com uma idade mais avançada até clientes esporádicos de nacionalidade estrangeira, passando ainda por utentes portugueses que recorrem à farmácia pontualmente com o intuito de solucionar problemas isolados ou adquirir produtos de dermocosmética.

Aqui são disponibilizados diversos serviços tais como determinação da pressão arterial (parâmetro bioquímico mensurado com mais frequência), glicemia, colesterol total e peso. Também se executam administração de injetáveis, testes antigénio à Covid-19 e aconselhamento personalizado em dermocosmética. A Farmácia Birra conta ainda com um serviço de entregas ao domicílio.

A nível de espaço exterior, a farmácia exibe a cruz verde iluminada, o nome da farmácia, a identificação da Diretora Técnica, o horário de funcionamento e informações relativas aos descontos aplicados na mesma, assim como a distribuição diária das farmácias de serviço no Porto. Relativamente ao espaço interior, a farmácia encontra-se bem organizada, como demonstrado no anexo 1, sendo que a maior parte dos produtos de venda livre expostos correspondem a dermocosmética devido à elevada procura por aconselhamento especializado na área. O sistema informático utilizado é o Spharm.

2. Cronograma de atividades

Durante o decorrer do estágio tive oportunidade de realizar as atividades descritas na tabela 1.

Tabela 1| Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Birra. O sombreado roxo refere-se ao período de contacto com cada função.

	fevereiro				março	abril	maio	junho	julho
	1 ^a semana	2 ^a semana	3 ^a semana	4 ^a semana					
Acertos de stock									
Armazenamento de produtos									
Atendimento ao público Com acompanhamento									
Atendimento ao público Sem acompanhamento									
Atividades 1,2,3,4									
Conferência do receituário									
Controlo de validade e realização de devoluções									
Determinação de parâmetros bioquímicos									
Formações									
Gestão de reservas									
Marcação de preços									
Receção de encomendas									
Reposição de Stock									
Temas de desenvolvimento 1, 2 e 3									

O meu estágio decorreu em horário fixo entre as 9:00 horas e as 17:00 horas, com uma hora de almoço. Apesar de ser um estágio com duração de 6 meses, realizei o meu primeiro contacto com quase todas as tarefas no primeiro mês. Durante a primeira semana desempenhei,

exclusivamente, funções do *BackOffice* sendo que a minha primeira função desempenhada autonomamente nesta farmácia foi a receção de encomendas e o seu respetivo armazenamento, que, apesar de ser uma tarefa relativamente fácil de executar, possui extrema importância, pois qualquer erro cometido no *BackOffice* se repercute no atendimento. Durante essa semana consegui familiarizar-me melhor com os medicamentos, com os nomes comerciais dos mesmos e com as respetivas apresentações, aprendi a calcular o Preço de Venda ao Público (PVP) dos produtos de venda livre e detetar e corrigir erros como, por exemplo, produtos que chegam com validade curta ou que não foram encomendados. Uma vez que nesta farmácia não se realizam encomendas diárias nem encomendas diretas (o grupo SOFARMA possui um departamento responsável por essa tarefa), não tive contacto prático com esta função, todavia foi-me explicado e demonstrado todo o processo. Na primeira semana iniciei também a reposição de stock, onde me foi explicado a importância dos sistemas *First Expired First Out* (FEFO) e *First In First Out* (FIFO), e a medição dos parâmetros bioquímicos, sendo este o meu primeiro contacto com o público. No final da primeira semana comecei a acompanhar atendimentos e a realizar alguns mais simples com supervisão da minha monitora. No final da segunda semana já me considerei capaz de realizar atendimentos que não necessitassem de um aconselhamento muito exaustivo. Para além do contacto com o sistema informático, as minhas principais dificuldades no atendimento passaram por encontrar o medicamento disponível em Portugal correspondente ao utilizado pelo utente estrangeiro, assim como a dispensa de medicamentos que constassem em receitas manuais devido à necessidade de maior meticulosidade. Apesar de ter iniciado o contacto ao público bastante cedo, considero que constituiu uma mais-valia no meu aprendizado. Durante os 2 meses seguintes fui-me familiarizando com toda a equipa e a metodologia de trabalho da mesma, não tendo iniciado novas atividades. Em março realizei uma formação interna à equipa subordinada ao tema do meu primeiro projeto de desenvolvimento. Neste período atendi maioritariamente utentes com receitas médicas, onde consegui detetar algumas duplicações de terapêutica e interações medicamentosas e, nos tempos livres, assisti a aconselhamentos dermocosméticos e aconselhamentos farmacêuticos. Por volta do terceiro mês senti-me segura para realizar aconselhamento farmacêutico de forma autónoma tanto de produtos cosméticos como de produtos farmacêuticos de venda livre. Os processos de devoluções por prazo de validade ou devido a ordens de recolha apenas foram realizados por mim de forma completamente autónoma a partir do quarto mês de estágio, uma vez que é um processo um pouco mais trabalhoso, assim como as correções de stock. A conferência do receituário apenas foi uma tarefa observacional. Durante os 6 meses assisti a diversas formações tanto em formato online como presencial e realizei as atividades e os projetos de desenvolvimento. Como ponto menos positivo do estágio destaco apenas o facto de a Farmácia Birra não possuir laboratório de manipulados, pois considero que seria um ponto importante na minha formação.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1

Título: Póster para consulta interna sobre aconselhamento farmacêutico na gravidez.

Contextualização: Num dos meus primeiros atendimentos foi-me solicitado, por uma grávida, um aconselhamento sobre um medicamento que poderia ser utilizado para atenuar os enjoos sentidos na gravidez. Com o conhecimento até então adquirido, não me foi possível realizar uma intervenção adequada, pelo que necessitei de solicitar ajuda por parte de um dos colaboradores da Farmácia Birra. Segundo Samuel, N. *et al.*, o farmacêutico é dos primeiros profissionais de saúde ao qual as gestantes recorrem e sendo que existe uma notável escassez de informação sobre este tema, decidi executar um póster (anexo 2) para colocação no *BackOffice* da Farmácia Birra de forma a comemorar o Dia da Mulher e, simultaneamente, fornecer informação mais acessível, confiável, completa e aplicável sobre este tema (1,3,4).

Desenvolvimento/intervenção: Tendo em conta a classificação efetivada pela *Food and Drug Administration (FDA)* relativamente à segurança dos fármacos passíveis de serem utilizados na gravidez (anexo 3), e tendo em conta os distúrbios agudos *minor* pelos quais as gestantes procuram aconselhamento farmacêutico, é possível listar os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) mais seguros para cada patologia (1,2):

[1] Afeções gastrointestinais

i. Náuseas e vômitos

Cerca de 60/70% das gestantes sofrem de náuseas e vômitos durante a gravidez. Para o tratamento destas intercorrências agudas podem ser utilizados vitamina B6 (piridoxina) ou gengibre (6-gingerol e 6-shaogol). Apesar do mecanismo de ação destes dois compostos não se encontrar totalmente elucidado, sabe-se que a falta de piridoxina é um fator causal de náuseas e vômitos durante a gravidez e que a piridoxina *in vivo* é convertida em piridoxal 5-fosfato que catalisa diversas reações como descarboxilações e transaminações a nível gastrointestinal. Por sua vez, o gingerol e o shaogol, devido às suas ações anticolinérgicas (5HT3 e 5HT4) e anti-serotoninérgicas (M3), inibem a transmissão do impulso do vômito. Está descrito que este último é mais efetivo na inibição do vômito (5–10) .

ii. Pirose

Para gestantes refratárias à adoção de medidas não farmacológicas, a primeira escolha farmacológica recai sobre a utilização de antiácidos, contendo cálcio, pela sua reduzida absorção. Ao inibir a pepsina, estes fármacos vão neutralizar o ácido estomacal e, assim, reduzir a sensação de azia. Os sais de bicarbonato de sódio e de alumínio devem ser evitados devido à possibilidade de originar alcalose metabólica e de induzir deficiências de crescimento, respetivamente. A segunda opção farmacológica reside na utilização de antagonistas dos recetores H2, como a famotidina e em último caso Inibidores da Bomba de Prótons (IBP). A nível de suplementação podem ser utilizados suplementos com camomila e erva cidreira devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antiflatulentes e antiespasmódicas, e óleos essenciais

de laranja amarga, cardamomo e canela, dado que estimulam a digestão e reduzem a dispepsia. Apesar da aloé vera ser bastante eficaz na pirose, não deve ser utilizada durante a gravidez pela sua ação ocitócica (11–16).

iii. Diarreia e obstipação

Devido às flutuações hormonais, podem surgir distúrbios intestinais, como diarreia e obstipação, sendo normalmente autolimitados. No caso da diarreia podem ser utilizados probióticos, preferencialmente *Lactobacillus acidophilus* ou *Saccharomyces boulardii* e repositores eletrolíticos. Agentes obstipantes devem ser evitados, mas em caso de extrema necessidade, pode ser utilizada a loperamida. Subsalicilato de bismuto e racecadotril são contraindicados devido ao seu caráter teratogénico. Relativamente à obstipação, os laxantes osmóticos e emolientes, como lactulose e glicerina, respetivamente, são considerados seguros, contrariamente aos laxantes de contacto, como a cáscara sagrada e o sene, e aos expansores de volume fecal, como *psylliu*, que são contraindicados devido à sua ação ocitócica (1,16,17).

i. Hemorroidas

Após o primeiro trimestre, esta patologia pode ser controlada com recurso aos fármacos tópicos habituais, como tribenosídeo associado à lidocaína. Antes desse período existe a possibilidade, ainda que escassa, de teratogenicidade (1,18).

ii. Flatulência

O fármaco mais seguro para ser utilizado na gravidez é o simeticone, uma vez que não atravessa a barreira placentária (17,19).

[2] Febre e dores agudas

Nestes casos, o paracetamol constitui o fármaco de eleição pois, apesar de atravessar a barreira placentária, não existe, até à data, evidência científica fundamentada de teratogenicidade, contrariamente aos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que devem ser evitados (1,20).

[3] Afeções respiratórias

A nebulização com soro fisiológico assim como a utilização de água do mar hipertónica e a manutenção de hidratação são as medidas de eleição para descongestionamento nasal, enquanto que a acetilcisteína constitui uma opção passível de ser utilizada como mucolítico (1).

Discussão/Conclusão: Considerei esta atividade de extrema importância para a prática farmacêutica. No caso suprarreferido já teria informação suficiente para aconselhar um suplemento contendo gengibre e vitamina B6 disponível. No decorrer do meu estágio usufruí ainda da oportunidade de contactar com mais duas situações, as quais consegui resolver com recurso ao póster gerado: uma grávida com bastante flatulência em que recomendei um MNSRM contendo simeticone e uma gestante com dor de garganta incómoda à qual recomendei paracetamol 500 miligramas.

Atividade 2

Título: Panfleto para distribuição na Farmácia Birra sobre a utilização de medicamentos de uso humano em animais de companhia.

Contextualização: Durante um atendimento foi-me solicitado um paracetamol 500 miligramas por parte de uma utente da Farmácia Birra. Após realizar as perguntas habituais antes de dispensar o MNSRM, apercebi-me que este não era para a mesma, mas sim para o seu gato. Como este medicamento é tóxico para felinos dissuadi-a a levar, informando-a que o paracetamol poderia levar o seu animal a óbito. Nesse mesmo dia efetuei uma pesquisa rápida e deparei com uma percentagem não desprezível de intoxicações provocadas por administração de medicamentos de uso humano em gatos e cães de forma negligente. Assim, decidi realizar um panfleto (anexo 4) para distribuir pelos utentes da Farmácia Birra e, deste modo, contribuir para a educação para a saúde animal.

Desenvolvimento/intervenção: Apesar de diversos medicamentos de uso humano poderem ser prescritos e utilizados em animais de companhia de forma legal, o seu perfil de segurança não pode ser transposto entre as duas espécies (21).

[1] AINES e Paracetamol

A nível de tratamento da dor, os medicamentos comumente usados em humanos como os AINES e o paracetamol são, na sua maioria, considerados tóxicos para os animais de estimação. Os AINES, mesmo em baixa dose, provocam insuficiência renal e úlceras gastrointestinais em animais de companhia, uma vez que estes são mais sensíveis a este tipo de fármacos do que os humanos. Embora possam ser usados em cães em algumas situações controladas, em gatos são fatais, dado que estes animais não possuem as enzimas necessárias para os degradar. Os gatos são também particularmente sensíveis ao paracetamol: uma dosagem normal para uma criança causa danos severos nos eritrócitos limitando a sua capacidade de transporte de oxigénio e conduzindo à morte do animal por hipoxia. Por sua vez, os cães são mais tolerantes, no entanto, podem sofrer de insuficiência hepática. Em animais de companhia a molécula mais segura para controlo da dor parece ser a bromelaína (22–25).

[2] Antidepressivos

Apesar de serem utilizados pontualmente para controlo de problemas comportamentais em animais, os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, podem originar síndrome serotoninérgica, mesmo em doses consideradas terapêuticas, uma vez que os animais são mais recetivos a esta patologia. Os sinais clínicos de um envenenamento com antidepressivos incluem: sedação ou estimulação do sistema nervoso central (SNC), vômitos, convulsões, diarreia e pupilas dilatadas (22–24).

[3] Ansiolíticos e sedativos

Esta classe de fármacos possui um perfil de toxicidade moderado a severo em animais de estimação. Em gatos as benzodiazepinas causam letargia e incoordenação, resultantes da

depressão do SNC, enquanto em cães o efeito observado é o oposto: os animais ficam agitados com taquicardia, uma vez que estes são mais suscetíveis aos efeitos paradoxais destes fármacos (22–24).

[4] Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAS) e Beta Bloqueadores

Apesar de serem medicamentos comumente utilizados em medicina veterinária para tratar patologias cardíacas e hipertensão, quando ingeridos de forma irracional, os IECAS provocam hipotensão nos animais que se reflete em letargia, fraqueza, vômitos e diarreia. Em contrapartida o uso de betabloqueadores em animais, ainda que em doses consideradas subterapêuticas, podem causar danos fatais devido a depressões cardiovasculares (22–24).

[5] Psicotrópicos

Mesmo a ingestão mínima deste tipo de fármacos, pode causar risco de vida nos animais de companhia, dado que lhes provoca convulsões, hipertermia e problemas cardíacos (22–24).

[6] Vitamina D

Apesar da Vitamina D ser essencial em animais, e ser recomendada por veterinários, as concentrações que constituem os suplementos humanos são demasiado elevadas para serem utilizadas em animais. Sendo o colecalciferol uma vitamina lipossolúvel, quando administrada em animais acumula-se no tecido adiposo e no fígado e uma vez que estes possuem menor capacidade de excreção, leva a falência multiorgânica e morte. Os sinais desta intoxicação são de início rápido e incluem vômitos, perda de apetite, polidipsia e polaquiúria (26).

[7] Antissépticos cutâneos

O antisséptico mais seguro é a clorhexidina sendo que também pode ser utilizado soro para lavagem de feridas. O álcool deve ser evitado uma vez que causa lesões na pele dos animais, assim como a iodopovidona, que só deve ser utilizada diluída (27).

Discussão/Conclusão: Com esta atividade senti que consegui contribuir melhor para a educação dos utentes na saúde animal. Cada vez mais são comuns os casos de intoxicações de animais por administração de medicamentos humanos por parte dos seus tutores, principalmente quando se trata de medicamentos para a dor. A maioria dos utentes que possui animais de estimação e que levou o panfleto, relatou desconhecer a gravidade de administrar medicamentos de uso humano a animais sem qualquer supervisão profissional. Assim, considero que é importante alertar os utentes que, mesmo em momentos de aflição, o mais indicado é consultar sempre o seu farmacêutico ou médico veterinário, pois caso contrário as suas ações podem incorrer em morte dos animais. Da mesma forma, é importante dar conhecimento aos mesmos dos sinais mais comuns de uma intoxicação de forma que os utentes possam identificar rapidamente o problema e agir em conformidade. Para além desta situação aguda, o uso irracional de medicamentos também leva a problemas a longo prazo, nomeadamente ambientais, que cada vez se tornam mais preocupantes.

Atividade 3

Título: *Flyer* para uso interno sobre as formas de preparação dos diferentes tipos de dispositivos inalatórios.

Contextualização: Durante os meses de estágio apercebi-me que existe muita falta de informação relativamente à forma de preparar e de utilizar os dispositivos inalatórios, sendo que cerca de 60% dos utentes que utilizam um dispositivo inalatório cometem pelo menos um erro na sua preparação/utilização, assim como existia uma lacuna no meu conhecimento sobre este tema. De forma a enriquecer o meu conhecimento e melhorar os meus atendimentos decidi pesquisar mais sobre o assunto e partilhar com a equipa da farmácia. Assim, realizei um *flyer* (anexo 5) para colocar no *BackOffice* e agilizar o processo de dispensa dos medicamentos (28).

Desenvolvimento/intervenção: Uma vez que os fármacos administrados pela via inalatória se depositam diretamente no órgão alvo, esta é uma via que permite um início de ação terapêutica mais rápido e com maior eficácia, apresentando também menos efeitos adversos. A deposição dos fármacos nas vias aéreas inferiores é condicionada por diversos fatores, entre eles a técnica de inalação efetuada (29).

Os fármacos que podem ser administrados por via inalatória são: agonistas beta 2 de curta (salbutamol, terbutalina) e longa ação (salmeterol, formoterol), anticolinérgicos (brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio) e corticosteroides (budesonida, fluticasona, mometasona, beclometasona). Os agonistas beta 2 são os fármacos de primeira linha para as principais patologias pulmonares e exercem a sua ação através da ligação aos adrenoreceptores beta 2 localizados no músculo liso das vias aéreas. A ativação destas células promove o relaxamento destas vias levando a uma broncodilatação. Os agonistas beta 2 de longa ação exercem o seu efeito por mais de 12 horas, sendo assim utilizados para controlar profilaticamente episódios de broncoconstrição, enquanto os de curta ação são utilizados para gerir episódios agudos, dado que o seu efeito apenas se mantém por um período curto. Por sua vez, os fármacos anticolinérgicos exercem a sua ação através do antagonismo dos efeitos parassimpáticos da acetilcolina, sendo fármacos bem tolerados para uma utilização crónica, e os corticosteroides são os fármacos mais eficazes uma vez que suprimem a inflamação e permitem um controlo eficiente das patologias (30–32).

Para administração destes fármacos são utilizados diversos dispositivos que podem ser divididos em duas categorias: inaladores de pó seco e inaladores pressurizados doseáveis. Os primeiros podem ainda ser divididos em dispositivos unidose e multidose: os dispositivos unidose como Aerolizer®, Breezhaler® e Handihaler® são preparados da seguinte forma: primeiramente é necessário retirar a tampa do dispositivo para abri-lo e colocar a cápsula no seu interior, de seguida apertar as patilhas para perfurar a cápsula e soltar. Relativamente aos dispositivos multidose temos: Diskus®: cujo modo de carregamento da dose consiste em deslizar a tampa do dispositivo e rodar a palheta; Ellipta®: basta rodar a tampa do dispositivo até ouvir um clique; Easyhaler®: é necessário agitar energeticamente 2/3 vezes e apertar a

parte superior do dispositivo até ouvir um clique; Genuair® e Novolizer®: pressionar a parte superior do aparelho até surgir uma cor verde na janela. Esta passa a vermelha após cada inalação; Turbohaler®: retirar a tampa do dispositivo e rodar a base duas vezes em ambos os sentidos de forma a carregar a primeira dose. Nas inalações seguintes rodar apenas uma vez em cada sentido, até ouvir um som; Spiromax®: colocar o dispositivo na vertical com a tampa para baixo e abrir a mesma até se ouvir um clique; Twisthaler®: basta retirar a tampa e inalar. Embora não seja um inalador de pó seco, o inalador Respimat® é um dispositivo multidose, assim para realizar a sua preparação devem ser respeitados os seguintes passos: retirar a tampa transparente e colocar o cartucho no dispositivo. De seguida acionar o botão de libertação da dose 4/5 vezes até sair uma “nuvem”. Segurando o inalador na posição vertical rodar a base transparente 90° na direção das setas vermelhas até ouvir um clique. Por sua vez os dispositivos pressurizados Atrovent® e Ventilan® são mais fáceis de utilizar uma vez que basta retirar a tampa, ativar o dispositivo e inalar (28,29,33,34).

Discussão/Conclusão: Considerei esta atividade de extrema importância uma vez que vários utentes não conseguem manter as suas patologias controladas e muitas vezes atribui-se à falta de efetividade da terapêutica farmacológica, sendo que a causa reside numa técnica de preparação dos dispositivos ou inalatória errada. Presenciei erros como não colocar ou não furar a cápsula nos dispositivos unidose e assim não realizar a inalação de qualquer fármaco, aquando na inalação segurar o dispositivo com os dentes e assim não conseguir fazer uma inalação adequada, ou até mesmo não lavar a boca com água após a inalação de corticosteroides o que levou ao aparecimento de úlceras orais muito severas. Com a consulta deste *flyer* senti que consegui fazer um aconselhamento muito mais consistente e assertivo e contribuir assim para a educação dos utentes e a melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

Atividade 4

Título: Acompanhamento Farmacoterapêutico.

Contexto: Devido à melhoria da qualidade de vida populacional, tem-se verificado um aumento na esperança média de vida, assim como na prevalência de patologias crónicas, culminando num elevado número de idosos polimedicados. O farmacêutico é um profissional de saúde que tem como dever informar os utentes sobre os medicamentos que utilizam, de forma a diminuir os problemas com eles relacionados. Assim, cabe-nos a nós auxiliar estes idosos e promover um correto uso da medicação para maximizar os seus benefícios. Uma vez que a Farmácia Birra conta com uma população, ainda que reduzida, de idosos polimedicados, optei por marcar uma sessão inicial para Acompanhamento Farmacoterapêutico com os utentes que não possuem qualquer tipo de acompanhamento em casa ou que apresentam mais confusão mental. Nesta sessão inicial solicitei que trouxessem todos os medicamentos que tomam e as prescrições médicas que ainda possuem (35).

Desenvolvimento/intervenção: Seguindo o método Dáder, o passo inicial do processo de Acompanhamento Farmacoterapêutico consiste na identificação dos utentes (nome, idade e informações relevantes como o nível de literacia) seguido da apresentação do serviço aos mesmos. Nesta etapa deve-lhes ser explicado em que consiste o serviço, verificados os critérios de inclusão dos utentes (idosos, polimedicados, reduzida literacia em saúde) e disponibilizada uma declaração de consentimento informado. Após o utente aceitar o serviço inicia-se a entrevista: nesta fase são obtidos dados sobre farmacoterapia, problemas de saúde e preocupações do utente, assim como é avaliada a adesão à terapêutica e o conhecimento sobre os medicamentos. No final é preenchido uma tabela de medicação de forma a determinar o estado de situação e avaliar a situação geral do utente. A partir daí inicia-se o estudo de caso de forma a clarificar a necessidade, efetividade e segurança dos fármacos e é marcado um novo encontro de forma a tentar resolver os problemas eventualmente encontrados (35).

Segue um exemplo de uma utente que aceitou participar no serviço: utente idosa, sem nenhuma literacia e bastante polimedicada. Esta possui um saco com blisters dos medicamentos que toma e ao longo do dia vai retirando um aleatoriamente e tomando, sem qualquer tipo de cuidado. Esta refere que os medicamentos não “lhe estão a fazer nada” e muitas vezes “sente-se mal quando os toma”, o que se deve ao facto de muitas vezes tomar o mesmo medicamento várias vezes ao dia e ficar vários dias sem tomar os outros. Após preencher o estado de situação (anexo 6) detetei um Problema Relacionado com a Medicação (PRM) do tipo 4, ou seja, existe falta de condições da utente para uma correta utilização dos medicamentos. Depois de verificar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de todos os fármacos, não detetei nenhuma interação *major*, nem nenhum problema de posologia, pelo que a principal intervenção passou por realizar uma tabela de medicação com imagens e cores de forma que a utente conseguisse tomar os medicamentos de forma correta (anexo 7).

Discussão/Conclusão: Esta atividade permitiu-me criar uma maior ligação com os utentes, sendo uma das funções farmacêuticas mais relevantes no exercício da nossa atividade profissional. Com este projeto consegui clarificar alguns conceitos acerca deste tema que se encontravam difusos e assim contribuir para o meu desenvolvimento como profissional de saúde. A utente suprarreferida demonstrou uma grande melhoria no seu estado de saúde após a nossa intervenção pelo que considero que, apesar de trabalhoso, o serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico deveria ser um serviço integrado em todas as farmácias comunitárias devido ao impacto que este tem na vida dos utentes.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

TEMA 1| Importância da Citisiniclina como nova abordagem terapêutica, não sujeita a receita médica, na cessação tabágica

1.1. Introdução

1.1.1. Enquadramento

Segundo os últimos dados disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation*, em 2019, cerca de um quarto da população portuguesa consumia tabaco diária ou ocasionalmente, sendo a 6ª maior causa de morte no mundo. Nesse ano, em Portugal, ocorreram cerca de 13500 mortes (14%) com causas atribuíveis à inalação de fumo de tabaco, como neoplasias, patologias cardiovasculares ou patologias respiratórias, sendo a faixa etária entre os 50 e os 59 anos a que apresentava um maior número de óbitos. De acordo com a Direção-Geral da Saúde (DGS) a exposição ao fumo de tabaco é a primeira causa evitável de enfermidade e morte prematura nos países desenvolvidos, e é o principal motivo de perda de anos de vida saudável nos homens e o nono nas mulheres. Sendo a cessação tabágica um processo bastante moroso e complicado, o objetivo de suprimir completamente o tabagismo ainda se encontra longínquo. No entanto, as autoridades de saúde pretendem eliminar a exposição ambiental ao fumo de tabaco e reduzir a prevalência do seu consumo em 2% nos próximos anos (36–39).

Tendo em vista a redução da prevalência do consumo de tabaco, decidi realizar uma formação interna aos colaboradores da Farmácia Birra sobre o novo fármaco disponível no mercado português com indicação para a cessação tabágica de forma a facultar aos mesmos mais ferramentas para uma indicação farmacêutica adequada neste tema.

1.1.1. A nicotina

O cigarro e os seus derivados são um sistema complexo de várias substâncias como monóxido de carbono, nitrosaminas, amónia, formaldeído, benzeno, hidrocarbonetos aromáticos, cianeto de hidrogénio e alcaloides. Apesar de todas contribuírem para o efeito nocivo do cigarro, os componentes com maior atividade toxicológica são os alcaloides, mais precisamente a nicotina, cuja concentração nos condensados varia entre 6 e 18 miligramas por grama. Esta é também a principal componente responsável pelos fenómenos de adição, tolerância e síndrome de abstinência provocados por todos os produtos que contém tabaco e que dificultam o processo de cessação tabágica (40–42).

A nível farmacocinético, a nicotina é uma molécula básica bem absorvida, especialmente quando inalada. Na sua forma não-ionizada atravessa as membranas rapidamente e distribui-se por todo o organismo com maior afinidade para o cérebro, fígado, rins, baço e pulmões, sendo que por via inalatória atinge o tecido cerebral em segundos com uma concentração comparável à mensurada após administração intravenosa. No tecido hepático é

maioritariamente metabolizada pelo citocromo P450 isoforma 2A6 (CYP2A6) em cotinina. Este metabolito bioativo possui uma semivida de 16h, sendo amplamente utilizado como biomarcador de exposição, transformando-se subsequentemente em trans-3'-hidroxicotinina pela CYP2A6. Para além da via principal de metabolização referida, a nicotina é adicionalmente convertida nos seus metabolitos através de vias acessórias mediadas pela CYP2D6 ou pela uridina 5'difosfato-glucuronosiltransferase (UGT). Devido ao facto da metabolização desta molécula ser executada por enzimas com diversos polimorfismos genéticos conhecidos, está descrita uma considerável variabilidade individual e racial neste processo. Apesar de apenas possuir uma semivida de 2 horas, em fumadores a nicotina pode permanecer no organismo até 8 horas potenciando os seus efeitos toxicológicos, sendo posteriormente eliminada por via renal (43–46).

Relativamente à farmacodinâmica, a nicotina apresenta como órgão alvo o tecido cerebral: esta substância atua como agonista dos recetores nicotínicos da acetilcolina presentes, entre outros, nos neurónios dopaminérgicos, que por serem recetores ionotrópicos, levam ao fluxo de catiões como cálcio, sódio e potássio, potenciando uma despolarização membranar. Por sua vez, a despolarização da membrana leva à abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem, permitindo a entrada de cálcio na célula. O cálcio estimula o fluxo das vesículas dopaminérgicas em direção à membrana e potencia a libertação de dopamina na fenda sináptica. A ligação da nicotina aos recetores da acetilcolina apresenta maior afinidade que o ligando endógeno e a libertação de dopamina é responsável pela sensação de recompensa, euforia, tolerância e síndrome de abstinência que os usuários crónicos experienciam. É de notar que a cotinina também exerce ligação com este tipo de recetores, ainda que com menos afinidade. Para além dos neurónios dopaminérgicos, a nicotina ativa os recetores nicotínicos da acetilcolina nas células cromafins da medula adrenal, permitindo o influxo de sódio, despolarizando a célula e ativando os canais de cálcio dependentes da voltagem. A entrada de cálcio desencadeia uma libertação exacerbada de adrenalina na corrente sanguínea provocando vasoconstrição, hipertensão e taquicardia. Para além da psicoatividade associada à ligação aos recetores $\alpha 4$ - $\beta 2$ nicotínicos, diversos estudos epidemiológicos associam a nicotina, independentemente de outros constituintes do tabaco, a processos carcinogénicos relacionados com proliferação celular induzida pela ligação aos recetores do sistema colinérgico (47–49).

1.1.2. Fármacos utilizados na cessação tabágica

Independentemente de todos os riscos para a saúde acarretados pelo fumo do cigarro, a maioria dos fumadores apresenta bastante dificuldade na cessação tabágica devido aos fortes sintomas de abstinência que experienciam, principalmente durante a primeira semana. Sintomas como ansiedade, irritabilidade, distúrbios no sono, desconcentração e depressão refletem-se num desejo forte de fumar e conduzem a diversas recaídas durante o processo, sendo necessário recorrer a terapias medicamentosas. Existiam em Portugal, até 2021, duas

classes de fármacos efetivos disponíveis no mercado que visam reduzir os sintomas da desabituação da nicotina: os MSRM que atuam diretamente nos recetores nicotínicos diminuindo a carência de inalação de nicotina e a terapia de reposição de nicotina composta por MNSRM constituídos por nicotina e apresentados em forma de goma medicamentosa, dispositivo inalatório, adesivo, entre outros (50–52).

1.1.2.1. MSRM

Os MSRM utilizados em Portugal, para um tratamento de 12 semanas, são o bupropiom e a vareniclina. O primeiro foi inicialmente introduzido como antidepressivo, sendo atualmente utilizado *off-label* como terapia de primeira linha na cessação tabágica. O seu mecanismo de ação incide na inibição seletiva da recaptção de catecolaminas e no antagonismo dos recetores nicotínicos, resultando num alívio dos sintomas de abstinência e redução da ânsia de consumo. Os principais efeitos secundários são boca seca, náuseas, insónia, entre outros. Apesar de terem sido reportados efeitos neuropsiquiátricos após comercialização, a evidência atual não suporta a sua associação com estes eventos. Por sua vez, a vareniclina é também indicada como primeira linha de tratamento, sendo o fármaco mais eficaz disponível, segundo Aubin, HJ. *et al.*. Esta possui elevada afinidade e seletividade para os recetores nicotínicos neuronais da acetilcolina, atuando como agonista parcial: possui atividade agonista na ausência de nicotina, ainda que com eficácia inferior, aliviando os sintomas de abstinência e possui atividade antagonista na presença da mesma diminuindo o efeito de recompensa caso ocorra uma recaída. Os efeitos secundários são semelhantes aos do bupropiom sendo que também existia receio relativamente a efeitos adversos neuropsiquiátricos e cardiovasculares, não tendo sido provados (52–55).

1.1.2.2. Terapêutica de substituição nicotínica

A terapêutica de substituição de nicotina consiste na administração de nicotina, sem a utilização de tabaco, através de diversas formas farmacêuticas, durante 8 a 10 semanas, numa concentração suficiente para suprir os sintomas de abstinência. De acordo com um estudo conduzido por Dodd, S. *et al.*, este tratamento apresenta uma eficácia entre 50-70%, independentemente do tipo de formulação, o que permite ao utente optar pela apresentação mais conveniente - podendo utilizar várias em simultâneo - e assim aumentar a adesão à terapêutica. Apesar desta ser uma alternativa relativamente segura e bastante utilizada pela facilidade de acesso à mesma, o principal entrave reside no facto da nicotina ainda constar nas formulações: o ensaio clínico de Davis, R. *et al.* conseguiu provar pela primeira vez que a nicotina presente nas diferentes formas farmacêuticas tem capacidade de induzir crescimento e proliferação tumoral em tumores preexistentes em camundongos. Apesar de ainda ser um tema bastante discutido, este é um aspeto significativo que deve ser considerado aquando da escolha da terapêutica mais adequada no programa de cessação tabágica (52,56,57).

1.2. Citisiniclina

Com o objetivo de suprimir a utilização de produtos que contém nicotina, em julho de 2021 foi aprovado, em Portugal, um novo MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia com a indicação para a cessação tabágica, enquadrado na classe de medicamentos para tratar a toxicodependência: a Citisiniclina (Citisina)(58).

1.2.1. Origem

A (-)-Citisina ((1R,5S) – 1,2,3,4,5,6-Hexa-hidro-1,5-metano – 8H- pirido[1,2a][1,5]diazocina-8-ina) é um alcaloide naturalmente presente nas plantas da família *Leguminosae*, mais precisamente nos géneros *Laburnum* e *Sophora*. Apesar de já ter sido utilizada como agente psicoativo há cerca de 8000 anos antes de Cristo, apenas foi descoberta em 1918 por Chevreul. A partir desta data foi amplamente estudada e utilizada na Europa Central e Oriental, como substituto da nicotina, tendo sido primeiramente introduzida no mercado em 1964, na Bulgária, com o objetivo de ser utilizada como auxiliar na cessação tabágica. Só a partir de 2006, data em que foi citada na literatura inglesa, passou também a ser estudada e sintetizada quimicamente na Europa Ocidental e Estados Unidos da América. No ano de 2017 foi aprovada no Canadá como MNSRM com indicação para a cessação tabágica, sofrendo um aumento substancial na sua procura (59–62).

1.2.2. Posologia e modo de utilização

Em Portugal existe apenas uma formulação com Citisina 1,5 miligramas contida na forma de comprimido. Esta deve ser administrada de acordo com um regime posológico de 25 dias que compreende 5 fases: o tratamento deve ser iniciado com a toma de 1 comprimido a cada 2 horas num máximo de 6 comprimidos diários. A partir do 4º dia o intervalo de toma passa para 2,5 horas, sendo a dose diária máxima de 5 comprimidos, e do 13º ao 16º dia os utentes podem tomar 1 comprimido a cada 3 horas num máximo de 4 por dia. Na penúltima fase de tratamento (17º - 20º dias) deve ser tomado um comprimido a cada 5 horas num máximo de 3 por dia. O tratamento deve terminar ao 25º dia sendo que neste último intervalo (21º ao 25º dias) apenas podem ser utilizados no máximo 2 comprimidos por dia. O consumo de tabaco deve ser interrompido ao 5º dia devido ao risco de agravamento dos efeitos adversos pela utilização concomitante de nicotina e citisina (58).

1.2.3. Farmacocinética

Segundo o RCM do Dextazin®, após administração oral de 2 miligramas por quilograma de citisiniclina a ratinhos cerca de 40% foi absorvida, sendo que a concentração máxima sanguínea foi atingida após 2 horas. Em 60 minutos cerca de 20% da dose administrada foi eliminada via urinária, ficando o remanescente concentrado maioritariamente no fígado, glândulas suprarrenais e rins. A nível cerebral, estudos em ratos machos comprovaram que a

citisina atravessa a barreira hematoencefálica, no entanto a concentração cerebral é inferior a 30% da concentração sanguínea. Esta concentração é substancialmente inferior à determinada por experiências semelhantes envolvendo administração subcutânea de nicotina: a concentração no tecido cerebral atingiu 65% da concentração sanguínea. A administração oral em coelhos permitiu determinar um tempo de semivida inferior a 60 minutos. Apesar de existirem dados sólidos sobre a farmacocinética animal, os dados sobre farmacocinética em humanos permanecem escassos. Assim, em 2014, Jeong, SH. *et al.* decidiram desenvolver um método sensível utilizando cromatografia líquida de alta performance acoplada a espectrometria de massa de forma a investigar a farmacocinética humana da citisina. Neste estudo foram analisadas as características farmacocinéticas da citisina em fumadores após a administração oral de 3 miligramas de citisina, permitindo concluir que a semivida de eliminação da mesma é 4 horas, contrariamente à vareniclina cuja semivida é de 17 horas. A concentração máxima foi atingida às 2 horas, após a qual não foi possível distinguir a fase de eliminação da fase de distribuição, sugerindo assim que a citisina pode ser descrita através do modelo de um compartimento, com um volume de distribuição de 115 litros e com uma distribuição rápida entre compartimentos, opondo-se assim à vareniclina que possui um volume de distribuição 3 vezes superior. Consistentemente com os estudos em animais, comprovou-se que cerca de 90 a 95% da citisina é eliminada via renal de forma inalterada, possuindo uma metabolização desprezível. Esta via de destoxificação é consistente com a da vareniclina, mas oposta à do bupropiom que é extensivamente metabolizado pelo citocromo P450, permitindo assim inferir que a citisina, contrariamente ao bupropiom, não apresentará interações medicamentosas devido à competição pelas enzimas hepáticas nem será alterada devido a insuficiência hepática. Por outro lado, uma vez que é eliminada via renal, de forma ativa, a insuficiência renal pode aumentar significativamente a sua toxicidade, sendo necessário um ajuste de dose. Sendo um fármaco com ação central é necessário que atinja o tecido cerebral com uma concentração adequada. Este estudo permitiu comprovar que, contrariamente à vareniclina que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, a citisiniclina tem uma penetração a nível cerebral baixa que pode ser explicada pela sua afinidade a transportadores de efluxo (58,63–66).

1.2.4. Mecanismo de ação

Por possuir uma estrutura semelhante à nicotina (figura 1) a citisiniclina exerce o seu efeito através da ligação aos recetores nicotínicos da acetilcolina (58).

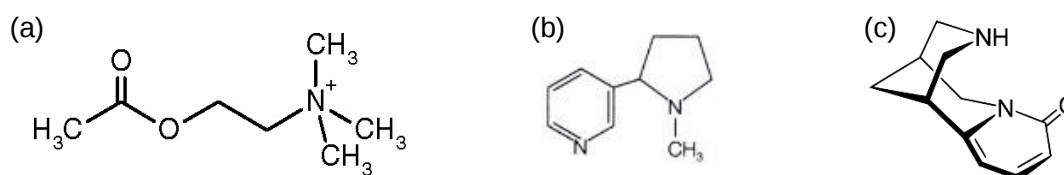


Figura 1| Estruturas químicas da acetilcolina (a), nicotina (b) e citisiniclina (c).

In vitro foi demonstrado que a citisina se liga preferencialmente à subunidade $\alpha 4\beta 2$ dos recetores nicotínicos da acetilcolina com uma afinidade cerca de 7 vezes superior à da nicotina, mas cerca de 5 vezes menor do que a vareniclina. Apesar da sua elevada afinidade, a citisiniclina possui atividade agonista reduzida, cerca de 56% comparativamente com a nicotina, sendo classificada como um agonista parcial deste tipo de recetores. Esta interação resulta na modulação da libertação de dopamina associada à satisfação de fumar, sendo que a dopamina libertada corresponde a cerca de 50 % daquela que é libertada pela nicotina. De acordo com o estudo realizado, em 2010, por Rollema, H. *et al.* em oócitos de *Xenopus*, uma exposição pontual à citisina resulta numa ativação dos recetores nicotínicos, porém quando a exposição se torna sustentada ocorre uma dessensibilização dos mesmos. Este mesmo ensaio demonstrou que as concentrações necessárias para a ativação dos recetores são superiores às requeridas para a sua dessensibilização, sendo menos potente nesta ação do que a vareniclina. Quando a citisina é administrada juntamente com nicotina atua como um antagonista, com uma percentagem de inibição de 30%. Esta percentagem é semelhante à da vareniclina que corresponde a 34%. Existe ainda correlação *in vitro* entre ligação da citisina a outras subunidades destes recetores com a sua eficácia na cessação tabágica, no entanto são necessários estudos *in vivo* (59,67,68).

Os resultados dos ensaios farmacodinâmicos *in vivo* são concordantes com os *in vitro*, pelo que confirmam o agonismo parcial da citisina para com os recetores nicotínicos. Este agonismo é responsável pela modulação da libertação de dopamina. Vários estudos conformes, como o de Abin-Carriquiry, J. *et al.*, o de Grady, S. *et al.*, o de Radchenlo, E. *et al.* e o de Coe, J. *et al.* sugerem que esta modulação mediada pela citisina permite uma libertação de apenas cerca de 50% de dopamina comparadamente com a que ocorre com a nicotina, inibindo ainda a resposta à nicotina em cerca de 36%. Assim, é possível comprovar que a citisina é efetiva na prevenção de recaídas no tabagismo. Estes estudos vieram atestar que a citisina possui um perfil *in vivo* único e não semelhante ao da vareniclina como se acreditava anteriormente, sendo necessário o seu estudo aprofundado. É de notar ainda que, apesar das observações clínicas indicarem que a citisina não possui efeitos aditivos, é necessário confirmar com estudos comportamentais. No entanto, devido à baixa eficácia na libertação de dopamina comparado com a nicotina, estima-se que mesmo que esta possua efeitos aditivos, estes serão muito menos impactantes do que os do seu análogo (59,69–72).

1.2.5. Eficácia

Desde a descoberta deste fármaco foram realizados diversos estudos de eficácia. Em 2011 o *The New England Journal of Medicine* publicou um artigo original realizado por West, R. *et al.* Neste, a eficácia da citisina foi testada contra placebo durante 25 dias, num ensaio duplo cego randomizado contando com 740 participantes fumadores. 12 meses após o término do tratamento foi avaliada a abstinência tabágica (1º objetivo) e foi concluído que existe evidência

científica da eficácia de citisina na cessação tabágica: 41 participantes que receberam citisina cessaram o consumo de tabaco, enquanto com placebo apenas 9 atingiram o 1º objetivo— a razão entre a eficácia no grupo citisina dividida pela eficácia obtida com o grupo placebo foi de 3.4% (95% Intervalo de Confiança (IC) 1.7–7.1)). Esta diferença relativa entre a cessação tabágica apoiada pela citisina e pelo placebo foi superior àquelas demonstradas em estudos anteriores referentes à vareniclina e à terapia de substituição nicotínica (73).

Em 2013 Hajek, P. *et al.* realizaram uma meta-análise onde examinaram 7 ensaios controlados por forma a avaliar a eficácia da citisina na cessação tabágica. Desta meta-análise concluíram que os dados existentes até à data fornecem boas evidências de que a citisina é um tratamento eficaz para a cessação do tabagismo. O risco relativo comparado ao placebo variou entre 1,57 (95% IC 1.42 a 1.74) a 3,29 (95% IC 1.84 a 5.90), o que permite inferir que a citisina apresenta uma eficácia pelo menos igual ou superior aos tratamentos que existem atualmente. Apesar dos ensaios concluírem que as taxas de sucesso alcançadas com a citisina não são mais altas do que as relatadas para os outros medicamentos, é de notar que a maioria não forneceu um suporte informativo adequado aos participantes sobre a posologia e as particularidades do tratamento, contrariamente ao que aconteceu com os restantes fármacos. Este aspeto é de extrema importância uma vez que a citisina apresenta um esquema terapêutico complexo e o não cumprimento deste pode diminuir significativamente a efetividade da mesma (74).

No mesmo ano, Walker, N. *et al.* estudaram especificamente a eficácia da citisina recorrendo a um ensaio randomizado, contra a terapêutica de reposição nicotínica, com cerca de 1300 fumadores. Apesar de apresentar algumas limitações, este ensaio permitiu concluir que a eficácia da citisina não só igualou a terapêutica de reposição nicotínica, como a superou. Durante o tratamento com citisina, os participantes relataram menos sintomas de abstinência, diminuíram o número de cigarros fumados por dia e relataram que a sensação de recompensa após a utilização do cigarro era inferior (75).

Uma vez que a vareniclina é a terapêutica com mais eficácia na cessação tabágica, comparativamente à terapia de reposição nicotínica e ao bupropiom, foi testada diretamente contra a citisina e os seus resultados foram relatados em diversos ensaios clínicos randomizados e analisados em revisões sistemáticas: 1,5 miligramas de citisina produziram um maior efeito em relação ao placebo, sendo o fármaco com maior probabilidade de ser a intervenção mais eficaz. No entanto, apesar destes resultados, ainda não é possível afirmar qual das duas é o fármaco mais eficaz, uma vez que os estudos não conseguem comprovar que a citisina não possui uma eficácia inferior. Segundo Leaviss, J. *et al.*, este acontecimento deve-se, provavelmente, ao facto de, contrariamente à vareniclina, o financiamento para os ensaios de fase 2 e 3 da citisina ter sido público o que não permitiu estudos aprofundados de dosagem, esquema terapêutico e duração do tratamento. Assim, é necessário realizar mais estudos com financiamento privado, de forma a determinar a posologia ideal e otimizar a eficácia da citisina (76–78).

1.2.6. Custo

Segundo, Prochaska, J. *et al.*, na Austrália a citisina é o fármaco mais acessível que apresenta um maior custo-efetividade: por um tratamento de 25 dias com citisina, o utente paga entre 15-20€, enquanto com a terapia de substituição nicotínica é necessário despende entre 114-699 € por um tratamento de 8 a 10 semanas e com a vareniclina e o bupropiom é necessário gastar entre 232-531 € por 12 semanas. Durante este estudo foram contactados vários fornecedores online que afirmam uma taxa de sucesso de 76-80%. Adicionalmente os autores inferem que com base nos dados de eficácia existentes, a citisina deve ser considerada como um auxílio à cessação tabágica em países de baixos rendimentos onde outros tratamentos estão indisponíveis ou inacessíveis (79).

Em Portugal, como a citisina é um MNSRM, é mais difícil de estimar esta relação, no entanto, é possível afirmar de modo grosseiro, que um tratamento fica por volta dos 3.6 € por dia (90 € por 25 dias), contrariamente à vareniclina que fica por volta dos 1.73 € por dia (155 € por 12 semanas). Tendo em conta o custo do fármaco, um fumador que consome um maço de tabaco por dia (5 € / dia) consegue poupar num ano cerca de 1700€, se conseguir atingir a abstinência tabágica.

1.2.7. Segurança

Devido aos seus efeitos nas células cromafins, a citisina está contraindicada em doentes com angina instável, histórico recente de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral e arritmia clinicamente significativa. As interações medicamentosas são praticamente inexistentes, devido à baixa taxa de metabolização da citisina, com exceção de fármacos antituberculosos. Estudos em grávidas são bastante limitados, assim como estudos relativos à toxicidade reprodutiva, pelo que a utilização de citisiniclina é contraindicada na gravidez e amamentação e as mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo de barreira, uma vez que não é conhecido o efeito da citisiniclina sobre contraceptivos hormonais. Deve ser também tido em atenção o facto de os hidrocarbonetos aromáticos contidos no fumo do tabaco serem indutores da CYP1A2 e CYP1A1. Assim, quando um fumador cessa o tabagismo, ocorre uma diminuição do metabolismo realizado pelas CYP referidas, resultando num aumento da concentração plasmática dos fármacos metabolizados por estas vias. Este aspeto deve ser tido em especial atenção na administração de fármacos com uma janela terapêutica estreita como a teofilina, ropinirol, tacrina e clozapina. Os efeitos neuropsiquiátricos graves como humor depressivo e tentativa de suicídio provocadas pela abstinência de nicotina devem ser também considerados, principalmente aquando da existência de uma doença psiquiátrica preexistente. Em termos de efeitos secundários propriamente ditos, a citisina provoca efeitos leves e na sua maioria transitórios. Os mais comuns são tonturas, alterações de humor, dificuldade de concentração, taquicardia, hipertensão, boca seca, azia, obstipação, vômitos, erupção cutânea e fadiga (58,80).

Segundo Zatonski, W. *et al.* e Courteny, R. *et al.*, a curto prazo a citisiniclina apresenta um maior número de efeitos secundários comparativamente com a terapia de reposição nicotínica, mas um menor número de efeitos adversos e de desistências do tratamento devido aos mesmos do que a vareniclina, sendo portanto um fármaco bem tolerado (77,81).

Pode ocorrer sobredosagem com este fármaco, sendo a principal sintomatologia: frequência cardíaca aumentada, flutuações da pressão arterial, distúrbios respiratórios e visuais e convulsões (58).

1.3. Conclusão

Para fumadores que estejam dispostos a deixar de fumar, a citisiniclina é uma das melhores opções disponíveis no mercado. Entre os fármacos não sujeitos a receita médica, a citisina é a que apresenta uma maior eficácia, ainda que possua um perfil de efeitos adversos ligeiramente superior. As suas principais vantagens residem no facto de não possuir nicotina na sua constituição e a duração do tratamento ser apenas 25 dias. Comparativamente com os dois MSRM disponíveis no mercado, a citisina destaca-se pelo seu perfil de segurança, acessibilidade, duração de tratamento e eficácia. Contrastando com o bupropiom, a citisina sobrepõe-se especialmente por apresentar apenas uma interação medicamentosa e uma eficácia superior. Relativamente à vareniclina, apesar de ser um dos fármacos mais eficazes, a citisina demonstrou ter um perfil de segurança superior com uma eficácia pelo menos semelhante.

Em suma, é possível inferir que em Portugal a citisiniclina é um fármaco promissor, especialmente por ser um MNSRM sem nicotina que apresenta uma boa eficácia na diminuição do nível de satisfação e recompensa provocados pelo tabaco assim como na diminuição dos sintomas de abstinência, sendo bem tolerado. São, no entanto, necessários mais estudos de fase 2 e 3 de forma a otimizar a posologia da mesma, esclarecer o seu mecanismo de ação e determinar o seu perfil de segurança a longo prazo.

O lançamento desta molécula foi de extrema importância, pois é imperativa a existência de um fármaco seguro com uma eficácia elevada de forma ajudar a cumprir o objetivo da OMS. De salientar que 15 anos após atingir o objetivo de cessação tabágica, o ex-fumador possui um risco de doença semelhante ao de quem nunca fumou (82).

TEMA 2| Papel da utilização de *Serenoa repens* como adjuvante no tratamento de alopecia androgenética.

2.1. Introdução

2.1.1. Enquadramento

Segundo o *The Hair Society*, nos Estados Unidos aproximadamente 21 milhões de mulheres e 35 milhões de homens sofrem queda de cabelo. Em homens a perda de cabelo revela-se por volta dos 35 anos com uma taxa de queda de 40%, atingindo os 70% em homens com 80 anos. Na população feminina a taxa de queda ronda os 80% aos 60 anos. Apesar de não existirem dados concretos sobre Portugal, sabe-se que 8 dos 10 países com maior taxa de alopecia do mundo são europeus. Sabe-se ainda que em 2013, na Europa, foram realizados cerca de 55 mil procedimentos de restauração capilar (83,84).

Uma vez que é bastante comum a procura do farmacêutico para aconselhamento neste tema decidi aprofundar o papel dos suplementos com *Serenoa repens* na alopecia androgenética de forma a proporcionar um aconselhamento mais informado e cuidado no tema.

2.1.2. A alopecia

O crescimento do pelo compreende 3 fases: anágena - fase de crescimento longa que dura de 2 a 6 anos; catágena - fase apoptótica transicional de 3 semanas e telógena - fase estacionária curta que dura 2 a 3 meses e no final da qual o cabelo cai. Um indivíduo normal perde cerca de 100 fios de cabelo por dia devido a este processo de renovação contínua, no entanto, quando ocorre uma interrupção do ciclo de crescimento do cabelo, este começa a cair com uma velocidade superior à qual se regenera criando áreas com menos fios de cabelo ou totalmente desprovidas de folículos capilares. Este fenómeno designa-se por alopecia e afeta tanto homens como mulheres, podendo ser transitório ou definitivo. As causas da alopecia passam por fatores hereditários, fatores hormonais, défice vitamínico, stresse, desregulação da tiroide, reação a químicos ou excesso de oleosidade (85,86).

Estão descritos diferentes tipos de alopecia: alopecia areata, alopecia por tração, deflúvio telógeno, alopecia cicatricial, alopecia frontal fibrosante e alopecia androgenética.

A alopecia areata é uma doença autoimune cuja causa pode estar relacionada com fatores genéticos, stresse ou micro-organismos. Neste tipo de patologia as células circundantes do folículo capilar atacam-no e impedem a formação de novos fios originando áreas arredondadas sem cabelo. É um distúrbio mais comum em jovens. Por sua vez, a alopecia por tração é caracterizada por um dano no folículo que pode ser irreversível. Acontece quando a raiz do cabelo é forçada, nomeadamente na elaboração de penteados. O deflúvio telógeno resulta na perda de volume de cabelo devido a um desequilíbrio no ciclo capilar. Fatores causais do deflúvio telógeno incluem sazonalidade (mediada pela regulação hipofisária de prolactina e melatonina em resposta à alteração na luz solar), desequilíbrio na função da tiroide ou a outra condição médica como febre ou défice vitamínico. Caso o evento desencadeante seja

temporário, o cabelo volta a crescer em 6 meses. Apesar de raras a alopecia cicatricial é caracterizada por um dano nos folículos devido a um processo inflamatório que origina a produção de tecido fibrótico no local dos folículos e impede a produção de novos fios e a alopecia frontal fibrosante atinge principalmente as mulheres em pós-menopausa, ocorrendo um recuo na linha do cabelo. Por último, a alopecia androgenética, igualmente conhecida por alopecia androgénica, tem origem genética e hormonal e é a causa mais comum de queda de cabelo podendo ter início durante a adolescência. Apresenta-se por uma progressiva escassez de cabelo que se torna mais aparente por volta dos 50 anos. Na população feminina a área mais afetada é a região central da cabeça, enquanto na população masculina as entradas e o topo da cabeça são as zonas mais acometidas (85,86).

2.1.2.1. Fisiopatologia da alopecia androgenética

De acordo com a etimologia da palavra androgenética é possível inferir parte dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento deste tipo de alopecia: o sufixo andro- refere-se a androgénios e o prefixo -genética representa hereditariedade. Assim, apesar de ainda não estar totalmente clarificada, acredita-se que a fisiopatologia da alopecia androgenética compreende uma predisposição genética que propicia uma resposta exacerbada das células do folículo piloso aos androgénios, agravada pela inflamação do couro cabeludo e por fatores extrínsecos (87). De acordo com o estudo conduzido em 2016 por Cranwell, W. *et al.*, a hereditariedade é responsável por 80% da predisposição à alopecia. Nesse ano, Rossi, A. *et al.* determinaram que a variabilidade da expressão génica está na base da explicação para o facto de alguns indivíduos apenas demonstrarem sinais de alopecia por volta dos 60 anos e outros serem alvos deste distúrbio mais precocemente. Em 2017 foram identificados mais de 350 *loci* genéticos, com potencial implicação do cromossoma Y e do gene AR -recetor nuclear androgénico-, na intensa queda de cabelo, comprovando assim as teorias anteriormente tecidas sobre o envolvimento da hereditariedade na manifestação de alopecia androgenética (88–91).

Para além da hereditariedade, as hormonas masculinas desempenham um papel fundamental no despoletar desta patologia: durante a metabolização, a testosterona é transformada em di-hidrotestosterona pela 5 α -redutase. Este metabolito liga-se ao recetor androgénico no couro cabeludo, induzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 ou o fator de necrose tumoral α , que criam um microambiente inflamatório e desencadeiam o término prematuro da fase anágena. Ao interferir com a fase inicial de crescimento capilar, os androgénios provocam uma diminuição da densidade de cabelo. Adicionalmente este metabolito pode prolongar a fase em que os folículos estão vazios, entre o término de um ciclo e o início do outro, contribuindo para uma diminuição na contagem de cabelo. Apesar do envolvimento da di-hidrotestosterona no processo de queda capilar, Gatherwright, J. *et al.* concluíram que este efeito só se manifesta em indivíduos com uma predisposição genética,

não sendo nestes casos necessária uma concentração de di-hidrotestosterona superior ao normal (89,92–94).

Para além dos fatores genéticos e hormonais, alguns fatores extrínsecos também podem exacerbar esta patologia: um estilo de vida que potencie a formação de radicais livres e induza doenças como hipertensão arterial ou diabetes descontrolada, exposição ao fumo de tabaco ou exposição a radiação ultravioleta, promovem a proliferação de stress oxidativo, agravando o estado de microinflamação e impactando diretamente no ciclo de crescimento capilar (95).

2.1.3. Tratamento da alopecia androgenética

Os tratamentos farmacológicos mais utilizados na alopecia androgenética são o minoxidil e os inibidores da 5 α -redutase (96).

O minoxidil foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da alopecia androgenética. Este é um pró-fármaco de utilização tópica que pode ser encontrado em soluções com concentrações de 2 ou 5 %. Apesar do seu mecanismo exato de ação ainda não ser claro, acredita-se que *in vivo* o minoxidil é convertido em sulfato de minoxidil - fármaco ativo - através de sulfotransferases expressas na bainha epitelial externa dos folículos pilosos. O sulfato de minoxidil atua através de um efeito mitogénico exercido nas células epidérmicas que provoca uma diminuição da fase telógena e precipita a entrada dos folículos pilosos na fase anágena. Adicionalmente, o minoxidil tópico interfere com a entrada de cálcio nas células dos folículos pilosos, estimulando a microcirculação local e inibindo os efeitos androgénicos nos folículos sensíveis aos mesmos. Apesar de possuir um ótimo perfil de segurança – o efeito secundário mais comum é eritema, afetando apenas 6% dos usuários- a eficácia deste é baixa, uma vez que é condicionada pelas variações da atividade da sulfotransferase. Contudo, através da análise capilar dos indivíduos sujeitos ao tratamento, é possível quantificar a atividade das sulfotransferases e assim prever a refratariedade à terapia. Os principais entraves da utilização deste fármaco residem no facto do tratamento não poder ser interrompido devido à probabilidade de diminuição do crescimento capilar, e no facto dos efeitos visíveis apenas se começarem a manifestar a partir das 8 semanas (96–98).

Dado que a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona é realizada pela 5 α -redutase os inibidores desta enzima também apresentam bons resultados no tratamento da alopecia androgenética. Apesar de existirem 3 tipos de isoformas desta enzima, apenas o tipo I e II são relevantes para esta patologia. Enquanto o tipo I é comumente expresso na pele e nos folículos pilosos, o tipo II está maioritariamente presente na bainha epitelial interna folicular. Como inibidores da 5 α -redutase temos a finasterida e a dutasterida. Enquanto a finasterida exerce o seu efeito através do bloqueio do tipo II da 5 α -redutase, a dutasterida inibe os tipos I e II, sendo uma molécula mais potente e efetiva. A nível de segurança, estes fármacos exibem um perfil de tolerabilidade inferior ao minoxidil, apresentando como efeitos secundários maioritários hipotensão ortostática, tonturas, diminuição da libido e impotência (96,99).

O cetoconazol, a espironolactona e os análogos da prostaglandina F2 podem ser também utilizados como terapias coadjuvantes pelas suas propriedades antiandrogênicas, assim como os suplementos alimentares contendo, entre outros, *Serenoa repens* (96).

2.2. *Serenoa repens*

2.2.1. Origem

A *Serenoa repens* é uma palmeira da família Arecaceae, originária da América do Norte. Através da extração do óleo das suas bagas é possível obter um extrato rico em ácidos gordos (como ácido láurico e ácido oleico) e esteróis ricos em carotenoides, açúcares e β -sitosterol (figura 2). Para além de ser utilizada como adjuvante no tratamento de alopecia androgenética, esta planta é também usada na hiperplasia benigna da próstata (com eficácia bem estabelecida), no aumento de metabolismo, no fortalecimento de tecidos, como diurético, como expetorante e em distúrbios de absorção(100).

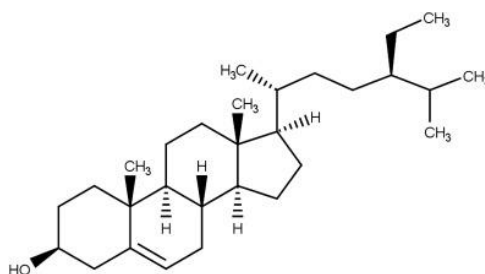


Figura 2] Estrutura química do β -sitosterol.

2.2.2. Farmacocinética e farmacodinâmica

Uma vez que o extrato de *Serenoa repens* é bastante complexo, desconhece-se a sua farmacodinâmica, no entanto sabe-se que a sua ação se deve principalmente aos ácidos láurico e oleico e ao β -sitosterol. Apesar da informação existente ser escassa pensa-se que estes compostos exercem uma ação semelhante à finasterida e à dutasterida: bloqueiam de forma competitiva não seletiva a 5α -redutase do tipo I e II, diminuindo a absorção de di-hidrotestosterona por parte do folículo piloso. Estes também exercem a sua ação antagonizando os recetores de testosterona e estimulando os recetores estrogénicos, motivo pelo qual são estudados para a utilização na hiperplasia benigna da próstata (101–103).

Devido à falta de informação relativamente à utilização de extrato de *Serenoa repens* no tratamento de alopecia androgenética, em 2018 Zhu, H. *et al.* conduziram um estudo utilizando camundongos com perda de pelo por forma a clarificar o mecanismo de ação deste extrato. Assim, concluíram que os extratos de *Serenoa repens* desempenham inúmeros papéis biológicos, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antiandrogénicos e antiproliferativos: estes conseguiram provar que o extrato contendo ácido oleico, ácido linoleico e β -sitosterol promoveu regeneração e reparação capilar nos modelos utilizados, através da ativação do fator de transformação do crescimento β e da via de sinalização mitocondrial. Adicionalmente verificaram que esta fitoterapia aumenta a proliferação de queratinócitos, levando a um

incremento significativo da viabilidade dos mesmos, sem induzir efeitos negativos na célula, e reduz significativamente o número de células inflamatórias induzidas pela di-hidrotestosterona. Tal acontece uma vez que estes compostos inibem a cascata do ácido araquidónico, através da redução da atividade da lipoxigenase, diminuindo assim a formação de mediadores inflamatórios. Complementarmente ao mecanismo de ação já descrito até ao momento, estes resultados sugerem um papel importante da via de sinalização mitocondrial na proteção e regeneração do pelo. Ademais os extratos de *Serenoa repens* parecem inibir a apoptose celular e promover o crescimento das células capilares, sendo necessários mais estudos para solidificar estas teorias (104,105).

2.2.3. Eficácia

Apesar de existirem diversos estudos da aplicação de *Serenoa repens* na hiperplasia benigna da próstata, os dados referentes à utilização da mesma na alopecia androgenética são escassos e pouco robustos. Ainda assim é possível comparar a eficácia desta contra placebo e contra as terapias farmacológicas mais utilizadas.

2.2.3.1. vs placebo

Everon, E. *et al.* realizaram uma revisão sistemática de forma a analisar 9 artigos sobre a eficácia da utilização tópica e oral de *Serenoa repens* na alopecia: a nível de aplicação tópica, um estudo randomizado e controlado concluiu que a aplicação de *Serenoa repens* duas vezes por dia aumentou a massa e o diâmetro do cabelo dos participantes (homens e mulheres) em 20% na semana 10 e 30% na semana 50, comparativamente com 6% e 14% do placebo, respetivamente; relativamente à administração oral, um estudo realizado com recurso a 200 miligramas de extrato e 50 miligramas de β -sitosterol contra placebo, notou que 60% dos participantes demonstrou melhoria na queda de cabelo comparativamente com 11% do placebo. O grupo ativo também demonstrou maior conservação da densidade e qualidade capilar. Logo, é possível inferir que a *Serenoa repens* é eficaz no tratamento da alopecia androgenética, principalmente quando administrada via oral (106).

2.2.3.2. vs finasterida

Num estudo conduzido por Rossi, A. *et al.* durante 2 anos, a eficácia da *Serenoa repens* administrada via oral foi comparada com a eficácia da finasterida, em homens, observando-se que 68% dos pacientes tratados com 1 miligrama por dia de finasterida sofreram um aumento da densidade capilar, contrariamente a apenas 38% dos participantes do grupo que recebeu 320 miligramas por dia do extrato de *Serenoa repens*. Para além da baixa eficácia da *Serenoa repens* comparativamente à finasterida, foi relatado que a primeira apenas estabiliza a queda de cabelo enquanto a segunda está diretamente relacionada com uma significativa melhoria clínica. Foi também demonstrado que a *Serenoa repens* apenas atua no topo da cabeça,

enquanto a finasterida demonstrou ser útil para todas as áreas. Tal pode ser explicado pela menor afinidade da *Serenoa repens* para a 5 α -redutase. Este estudo conclui, ainda, que a *Serenoa repens* apresenta uma eficácia mais elevada em indivíduos com uma alopecia leve a moderada, sendo quase inefetiva em indivíduos com uma alopecia grave (107).

2.2.3.3. vs minoxidil

Em 2019 Badran, F. *et al.* compararam a eficácia da utilização tópica de minoxidil a 2% contra um sêrum de *Serenoa repens*. Ao analisar os resultados deste ensaio concluíram que no grupo que recebeu o tratamento com minoxidil ocorreu uma melhoria significativa e que esta coincidia com os ensaios anteriormente descritos, no entanto, no grupo que recebeu o fitoterápico não ocorreu nenhuma melhoria estatisticamente relevante, contrariamente aos resultados precedentemente narrados. Este facto pode ser explicado pelo tipo de escala utilizado para quantificar os resultados. Quando comparados os dois grupos, a maior diferença de resultados (confrontando a eficácia obtida com placebo contra fármaco ativo) foi verificado no grupo minoxidil. Estes dados sugerem ainda que, concordantemente com os resultados obtidos com a administração oral, a *Serenoa repens* é mais efetiva nos estados iniciais da doença, contrariamente ao minoxidil que é efetivo em todas as etapas (108,109).

2.2.3.4. juntamente com cetoconazol

Acredita-se que o cetoconazol exerce efeitos anti-inflamatórios através da inibição da 5-lipoxigenase e bloqueia a síntese de di-hidrotestosterona. Segundo o ponto de vista dos integrantes de um estudo publicado pelo *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, um extrato contendo 0,5% de *Serenoa repens* utilizado juntamente com cetoconazol mostrou melhores resultados comparado à utilização singular de cetoconazol (102,110).

2.2.3.5. juntamente com outros extratos vegetais

Em 2016 foi realizado um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para determinar a eficácia da suplementação com *Serenoa repens* e *Pygeum africanum* no tratamento de alopecia androgenética em mulheres. Neste estudo, 40 mulheres em pós-menopausa receberam 2 cápsulas por dia de um suplemento com *Serenoa repens* e *Pygeum africanum* durante 16 semanas. Embora sejam necessários estudos mais robustos, os resultados obtidos suportam o uso deste extrato para a utilização no tratamento da alopecia androgenética, particularmente em mulheres nas quais outros inibidores da 5 α -redutase são contraindicados, sendo considerada uma terapêutica eficaz e bem tolerada para reverter a queda de cabelo, comprovando-se assim que a mistura de extratos pode beneficiar o tratamento (111).

2.2.4. Segurança

Apesar da avaliação de segurança de extratos vegetais ser deveras árdua de comprovar, uma vez que os fitoterápicos são uma mistura de vários compostos ativos, através de uma revisão sistemática realizada por Agbabiaka, T. *et al.* foi possível analisar 40 estudos com relatos de efeitos adversos da utilização oral de *Serenoa repens*. Nesta nenhuma reação adversa grave foi detetada, com exceção de um óbito por hipocalcemia. Nos estudos que relataram eventos adversos as taxas de incidência foram comparáveis com as do placebo ou do grupo controlo. Destes, o evento mais relatado foi distúrbio gastrointestinal, seguido de cefaleias, fadiga e diminuição da libido. Portanto, é possível inferir que o fármaco é relativamente seguro e bem tolerado, sendo a maioria dos efeitos adversos ligeiros e reversíveis (112).

Em 2012, foi publicada uma revisão sistemática sobre várias interações fármaco-planta. Nesta é referida a *Serenoa repens* e são relatados alguns tipos de interações medicamentosas passíveis de ocorrer. Devido à inibição da lipoxigenase e cicloxigenase, à sua atividade nos recetores estrogénicos, à sua ação antiandrogénica e à estimulação da fagocitose macrocitária, assim como da síntese de células *natural killer*, os extratos de *Serenoa repens* podem provocar antagonismo com fármacos androgénicos e sinergismo com fármacos antiandrogénicos, anticoagulantes e antiagregantes plaquetares, antibióticos, anti-inflamatórios e imunomoduladores pelo que a sua utilização deve ser regrada em indivíduos com hipertensão, distúrbios coagulatórios e patologias hormonossensíveis, pela probabilidade de ocasionar hemorragias severas, hipertensão e náuseas ou vômitos. Devido à falta de estudos, a utilização desta planta deve ser evitada na gravidez e amamentação (113).

Apesar da *Serenoa repens* partilhar o mecanismo de ação dos inibidores da 5 α -redutase sintéticos, esta parece não possuir um dos seus principais problemas: enquanto a finasterida e a dutasterida diminuem os níveis de *Prostate-Specific Antigen* (PSA), contribuindo para um aumento do risco de falsos negativos aquando da deteção precoce de neoplasias na próstata, estudos recentes inferem que pacientes tratados com *Serenoa repens* não vêem o seu nível de PSA alterado. Caso se comprove este facto, a utilização de *Serenoa repens* apresenta uma importante vantagem comparativamente aos inibidores sintéticos (114).

2.3. Conclusão

Apesar da evidência da eficácia da utilização individual de *Serenoa repens* para o tratamento da alopecia androgenética ser fraco, esta aparenta constituir uma opção válida como terapia adjuvante para a patologia em questão.

Devido à falta de estudos robustos e válidos é muito difícil avaliar a utilização deste fitoterápico na alopecia androgenética, contudo devido ao seu baixo perfil de efeitos secundários considero que a suplementação com este tipo de extrato poderá ser combinada com as terapêuticas farmacológicas já existentes: a sua forma oral pode ser utilizada, por exemplo, em combinação com um tratamento tópico com minoxidil, ou pode ser utilizada em forma de loção ou champô

juntamente com uma terapia sistémica com finasterida ou dutasterida. Dado que não encontrei estudos que relacionem estes aspetos, considero ser um ponto importante a ter em conta na realização de ensaios futuros.

Na minha opinião, o próximo passo deverá passar pela investigação e posterior validação da utilização de formulações orais associando *Serenoa repens* a outros compostos no tratamento da fase inicial da alopecia como terapia única.

Deve ser também estudada a sua aplicação noutras formulações e formas farmacêuticas, de modo a otimizar a sua dosagem e duração de tratamento, assim como seria relevante a avaliação da sua eficácia dividida por género e faixa etária.

Apesar de todas as falhas de informação encontradas, este tratamento parece constituir uma opção válida para os indivíduos nos quais as terapias tópicas ou sistémicas com os fármacos de referência não possam ser utilizadas.

TEMA 3| Evidência da eficácia do uso de probióticos para a depressão

3.1. Introdução

3.1.1. Enquadramento

A depressão é uma doença com prevalência mundial. Segundo dados da OMS, em 2021 cerca de 2.8 milhões (3.8%) de pessoas sofriam com esta doença e, apesar de já ser uma patologia com grande impacto no mundo, a pandemia COVID-19 veio agravar em cerca de 25% a prevalência da mesma, sendo a população jovem e feminina a mais acometida (115,116).

Em 2022, Portugal é o sétimo país com maior taxa de depressão no mundo e o quarto na Europa. Este exibe uma prevalência de 5.7% o que corresponde a cerca de 600 mil caso nos mais de 10 milhões de habitantes (117).

Sabendo que o farmacêutico possui um papel fundamental no acompanhamento do doente depressivo, uma vez que os tratamentos farmacológicos possuem características peculiares tais como moroso início dos resultados clínicos, graves eventos adversos no caso da paragem súbita da medicação, efeitos secundários e interações medicamentosas não negligenciáveis, entre outros, decidi aprofundar o estudo sobre a evidência da eficácia da suplementação com probióticos no auxílio do tratamento desta patologia, de forma a verificar se esta abordagem terapêutica poderá ser uma ferramenta farmacêutica para atenuar todas estas complicações que dificultam o sucesso do tratamento dos doentes e contribuir para a diminuição da prevalência da depressão em Portugal (118).

3.1.2. A depressão

Apesar de comum, a depressão é um transtorno de humor grave que pode levar a uma variedade de transformações físicas e psicológicas dificultando a capacidade do indivíduo realizar atividades diárias como comer, dormir ou trabalhar. Os sinais e sintomas mais comuns incluem sentimento de tristeza constante, mudanças no apetite, alterações no padrão de sono, perda de energia, incapacidade de estar parado, dificuldade de concentração, pensamentos suicidas, sentimento de inutilidade, afeções gastrointestinais frequentemente associadas com cefaleias, entre outros. Uma depressão é de difícil diagnóstico uma vez que os seus sinais e sintomas são difusos, no entanto, quando estes sintomas persistem durante pelo menos duas semanas devem ser um ponto de partida para um diagnóstico diferencial (119,120).

3.1.2.1. Fisiopatologia

Apesar do mecanismo pelo qual surge a depressão ainda não estar completamente esclarecido, está descrito que esta patologia tem origem numa combinação de hipóteses baseadas em fatores genéticos, imunológicos, endócrinos e ambientais. Entre os mecanismos atualmente reconhecidos que visam elucidar a fisiopatologia da depressão estão: hipótese da amina biogénica, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e fatores genéticos e ambientais. A hipótese da amina biogénica propõe que devido a um aumento da concentração

da enzima monoamina oxidase, a disponibilidade dos principais neurotransmissores de monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) é reduzida, resultando num défice cognitivo que pode levar a depressão. Existem igualmente evidências da contribuição genética para o desenvolvimento de depressão relacionadas com hereditariedade e corroborando a evidência da maior incidência em mulheres do que homens. Entre os genes associados a polimorfismos estão a apolipoproteína E, o metileno-tetrahidrofolato redutase e os transportadores de dopamina, serotonina e noradrenalina. A influência do stress ambiental no desenvolvimento de depressão também está evidenciada de forma robusta e pode incluir a morte de um companheiro, perda de emprego, isolamento social ou acidentes graves. Após a exposição a estes fatores ocorrem mudanças estruturais a nível do córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e núcleo *accumbens* que contribuem para o desenvolvimento da patologia. O tipo e a duração da exposição ao stress podem influenciar o fenótipo do episódio depressivo. Por último o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal possui o papel central na fisiopatologia da depressão. Estudos indicam que indivíduos deprimidos sofrem de uma hipersecreção de cortisol e do fator libertador de corticotrofina, assim como apresentam uma disfunção nos mecanismos de *feedback* mediados por glicocorticoides (121,122).

Estão ainda descritos outras possíveis vias envolvidas que incluem neurogénese, aumento da secreção de citocinas inflamatórias e anomalias no sistema de segundos mensageiros, contudo ainda não foram devidamente comprovadas (121,122).

Em suma, fatores de stress ambientais e fatores genéticos hereditários agem por meio de respostas imunológicas e endócrinas provocando mudanças estruturais e funcionais em muitas regiões do cérebro, resultando em neurogénese e neurotransmissores disfuncionais que estão intimamente ligados à panóplia de sintomas que se apresentam como depressão (121,122).

3.1.2.2. Tratamento farmacológico

O facto da depressão ser um transtorno heterogéneo com uma complexa etiologia, que ainda é mal compreendida, leva a que algumas intervenções farmacológicas realizadas não surtam os efeitos desejados, contribuindo para um número considerável de pacientes que não respondem às terapias antidepressivas. Os tratamentos farmacológicos disponíveis dividem-se em 6 classes: inibidores seletivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, citalopram, sertralina), inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina), inibidores da monoamina oxidase (tranilcipromina, fenelzina), antagonistas e inibidores da recaptção da serotonina (trazodona) e antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (mirtazapina) (123).

3.2. Probióticos

O termo probiótico (“Micro-organismo vivo” - OMS) foi utilizado pela primeira vez em 1965 e desde então estes tem sido bastante estudados devido ao potencial papel para tratamento de determinadas patologias. Desde o nascimento o ser humano adquire uma flora comensal que se deve manter constante durante toda a vida de forma a garantir a homeostase humana. Esta flora distribui-se por grande parte do corpo e concentra-se maioritariamente no trato gastrointestinal, onde cria um microambiente imunológico distinto dos restantes órgãos. Das mais de 500 espécies de bactérias presentes no trato gastrointestinal destacam-se os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* e *Streptococcus*, assim como a levedura *Saccharomyces* (124).

Ao longo da vida fatores externos podem afetar o balanço da flora gastrointestinal, pelo que a introdução destas espécies no trato gastrointestinal via suplementação parece ser uma opção viável de forma a restabelecer o equilíbrio e a prevenir/tratar determinadas patologias. O tratamento com probióticos está relatado deste o século XIX, onde através da observação da diminuição da população de bifidobactérias em crianças com diarreia levantou-se a hipótese de que a ingestão oral das mesmas estirpes poderiam suprimir este défice e melhorar a condição da criança. Desde então, estudos mostraram que as modificações na microbiota intestinal estão na base de uma variedade de doenças e sugeriram efeitos positivos de certos probióticos. Adicionalmente está descrito que o impacto dos probióticos não reside na sua capacidade de ampliar a microbiota, mas sim na partilha de genes e metabolitos de forma a suportar a microbiota desafiada, influenciando diretamente as células epiteliais e imunes. Estas observações argumentam que os probióticos podem ter um papel relevante na resistência à insulina, doenças infecciosas ou inflamatórias e distúrbios psiquiátricos (125).

3.2.1. Potencial mecanismo de ação

O possível papel mecanicista dos probióticos na depressão ocorre através dos seus efeitos anti-inflamatórios, restauração da permeabilidade intestinal, modulação de neurotransmissores, atuação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e mecanismo epigenético e a sua ação envolve fundamentalmente a modulação da microbiota intestinal. A restauração da disbiose intestinal, inflamação e disfunção da barreira intestinal regula negativamente a inflamação envolvendo a via triptofano/quinurenina que está implicada na depressão. Os probióticos promovem a síntese de neurotransmissores direta ou indiretamente, aumentando os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro ou diminuindo os níveis de monoamina oxidase para mediar os efeitos antidepressivos. Adicionalmente, atenuam a sobre-expressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal através da regulação negativa do cortisol, citocinas pró-inflamatórias e restauração dos circuitos de neurotransmissores envolvendo o ácido gama-aminobutírico e a dopamina. O mecanismo epigenético envolve principalmente probióticos

produtores de butirato que inibem a histona desacetilase e promovem a acetilação de histonas enquanto regulam positivamente a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (126).

3.2.2. Evidência da eficácia da suplementação com probióticos na depressão

Desde 2018 a pesquisa sobre a relação entre probióticos e saúde mental acelerou com o intuito de tentar esclarecer qual é a relação entre estes micro-organismos, o sistema imunológico e o SNC e provar a eficácia ou não da suplementação com probióticos no auxílio do tratamento de uma das patologias mais impactantes nos dias de hoje (127).

3.2.2.1. Objetivos e métodos

Através de uma pesquisa por meta-análises referentes à utilização de probióticos na depressão na base de dados PubMed com recuso a um *query* básico (probiotics [TIAB] AND depression [TIAB] AND "meta-analysis" [TIAB]), foram encontrados 30 resultados, dos quais 17 foram elegíveis.

Os resultados das mesmas serão sumariados de seguida, por ordem cronológica, de forma a avaliar a compreensão do tema ao longo dos anos e concluir sobre a potencial aplicação da suplementação com probióticos no tratamento do distúrbio depressivo.

3.2.2.2. Resultados

2016

Huang, R. *et al.* publicou a primeira meta-análise com o objetivo de determinar o efeito dos probióticos na depressão. Nesta foram avaliados 5 estudos: 1 deles que incluía indivíduos com depressão *major* e 4 com indivíduos não deprimidos. Apesar dos estudos analisados apresentarem um elevado grau de heterogeneidade relativamente à dosagem e frequência de administração dos probióticos, à idade dos participantes e ao grau de depressão que apresentavam, foi possível concluir que no grupo probiótico os participantes exibiram uma reduzida incidência de depressão: distúrbio depressivo= -0.30, 95% IC (-0.51--0.09), $p = 0.005$, permitindo inferir que a suplementação com probióticos possui um papel importante na redução de risco de depressão em indivíduos não deprimidos. Adicionalmente foi realizado um subestudo para a avaliar a influência dos probióticos tendo em conta a idade dos participantes e concluiu-se que em indivíduos com 65 anos ou mais não foi observado nenhum efeito, indicando que a eficácia dos mesmos varia consoante a faixa etária. A análise de subgrupo de diferentes estados depressivos mostrou que a administração de probióticos a pacientes com depressão e a voluntários saudáveis pode efetivamente reduzir as escalas de classificação da depressão. Os autores concluem afirmando que esta revisão sistemática apoia o papel potencial dos probióticos na redução do risco de depressão, no entanto são necessárias mais evidências utilizando amostras maiores e ensaios mais rigorosos para determinar se os

probióticos podem reduzir significativamente o risco geral de depressão e qual o seu papel em depressões já estabelecidas (128).

2017

Embora vários ensaios clínicos em humanos tenham investigado este tema, os resultados foram inconsistentes. Portanto, McKean, J. *et al.* executaram uma meta-análise para examinar se o consumo de probióticos tem efeito sobre os sintomas psicológicos. A meta-análise mostrou que a suplementação com probióticos resultou numa melhoria estatisticamente significativa nos sintomas psicológicos (diferença média padronizada= 0,34 (95%IC 0.07-0.6, $z=2.49$)) em comparação com placebo. Assim conclui-se que sujeitos tratados com combinações de espécies probióticas particulares podem experimentar efeitos vantajosos na saúde mental, dada a diminuição dos sintomas psicológicos de stresse, depressão e ansiedade. No entanto, é referida a possibilidade deste efeito ser reduzido em indivíduos que sofrem de condições crónicas existentes, particularmente aquelas associadas à microbiota intestinal alterada (129).

2018

Ng, Q. *et al.* executaram uma meta-análise com o objetivo de fornecer uma atualização sobre o impacto da suplementação com probióticos nos sintomas depressivos. Nesta, os autores compreenderam que devido às discrepâncias entre estudos, relativamente às dosagens e estirpes bacterianas utilizadas, existe uma limitação na comparabilidade dos ensaios. Estes verificaram, também, que a maioria dos ensaios existentes foram realizados em indivíduos saudáveis, o que dificulta a extrapolação dos resultados para indivíduos deprimidos. No entanto, após análise de todos os fatores, concluíram que a suplementação com probióticos tem um efeito insignificante no humor dos pacientes depressivos. Estes achados vão contra os resultados das duas meta-análises anteriormente citadas pelo que, apesar de serem seguros, os probióticos não devem ser recomendados como tratamento de primeira linha para a depressão. Estudos futuros devem ser realizados em mais pacientes com depressão diagnosticada clinicamente (130).

2019

Neste ano estão descritas três meta-análises de Liu, R. *et al.*, Goh, K. *et al.* e Nikolova, V. *et al.* sobre a utilização de probióticos no tratamento da depressão clínica. A primeira admite existir um efeito geral dos probióticos nos sintomas depressivos estatisticamente relevante, no entanto revela que durante a pesquisa foram encontrados estudos sem divulgação de resultados, o que sugere que os ensaios com resultados desfavoráveis/negativos possam estar omissos ou não publicados. Durante a análise dos ensaios concluíram que a manipulação do eixo intestino-cérebro com administração oral de probióticos pode ser uma boa abordagem com vista à melhoria da gravidade da depressão, no entanto tal não acontece em pacientes com outras

condições clínicas. Por sua vez Goh, K. *et al.* e Nikolova, V. *et al.* inferem que a base de evidências para o uso de probióticos no tratamento de distúrbios mentais é demasiado limitada para tecer conclusões dado que a heterogeneidade das amostras impede a interpretação clara dos achados. Estes acrescentam que não é possível afirmar nesta fase se os probióticos podem ser eficazes para todos os estados da depressão, referindo que os maiores efeitos foram encontrados para a associação de probióticos na depressão *major*. Em conclusão os autores referem que os probióticos podem possuir uma potencial aplicação quando administrados como um complemento aos antidepressivos. No entanto, consistentemente com as outras meta-análises referem que devem ser realizados estudos maiores e bem definidos para determinar a utilidade clínica desta abordagem (131–133).

2020

Aminari, E. *et al.* realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, onde foram avaliados os efeitos da suplementação com probióticos na saúde mental nos biomarcadores de inflamação e stresse oxidativo, em pacientes que sofrem com transtornos psiquiátricos. Estes conseguiram, pela primeira vez, reunir dados de evidências sobre o efeito da suplementação com probióticos em participantes que sofrem de doença psiquiátrica. No geral este estudo comprovou que a administração oral de probióticos leva a uma melhoria na escala de avaliação de depressão de Hamilton assim como nos níveis de proteína C-reativa, interleucina 10 e malondialdeído. Em contrapartida, os níveis dos restantes marcadores de inflamação e dos marcadores de stresse oxidativo permaneceram constantes. O nível da escala de avaliação da depressão de Beck também não sofreu alteração (134).

Zhang, N. *et al.* avaliaram os efeitos dos probióticos sobre o stresse em indivíduos saudáveis, através da análise de 7 estudos. Esta meta-análise mostrou que os probióticos podem reduzir o nível de stresse subjetivo em voluntários saudáveis e podem atenuar o nível de ansiedade/depressão subliminar, no entanto o efeito sobre o cortisol não foi significativo. Os autores referem que os resultados da meta-análise são instáveis, portanto há necessidade de suporte de evidência clínica mais confiável e uma compreensão mais profunda especialmente sobre o efeito de cada estirpe bacteriana individualmente e posteriormente em associações. Deve também ser avaliada a segurança da suplementação com probióticos (135).

Por sua vez, Chao, L. *et al.* e Sanada, K. *et al.* realizaram meta-análises com perspetivas inovadoras. Segundo os mesmos, estas são as primeiras meta-análises referentes ao relato da utilização de probióticos em participantes com estados emocionais distintos e sobre a associação entre microbiota intestinal e transtorno depressivo *major* em estudos intervencionais e não intervencionais, respetivamente. Os primeiros provaram que os probióticos conseguem diminuir significativamente os sintomas depressivos reduzindo o score dos mesmos na escala de depressão, sendo essencial que estes sejam envolvidos no tratamento de pacientes com depressão no futuro. Já Sanada, K. *et al.* mostram que os níveis

dos sintomas depressivos foram melhorados em comparação com placebo em estudos de intervenção utilizando probióticos. São, no entanto, necessários mais estudos considerando diversas variáveis como dieta e farmacoterapia. (136,137)

Por fim, em dezembro de 2020 foi publicada uma meta-análise na revista *Beneficial Microbes* que confirma que os probióticos e a regulação da flora intestinal provavelmente têm um papel benéfico no tratamento e alívio dos sintomas de depressão, no entanto nem todos as estirpes apresentam um efeito psicobiótico no SNC. É sugerida a realização de estudos mais longos e mais rigorosos com uma amostra populacional robusta e representativa (138).

2021

As três meta-análises publicadas em 2021 sugerem que existe um grande potencial na utilização de probióticos na depressão. Os resultados de Dib, R. *et al.* sugeriram uma diminuição significativa no índice de depressão de Beck para sintomas de depressão com uma evidência classificada como moderada, contrariamente aos resultados anteriores. Os resultados sugeriram um efeito não estatisticamente significativo dos probióticos nos resultados de eventos adversos. A revisão atual sugere que os probióticos podem melhorar os sintomas de depressão e ansiedade em pacientes clínicos. No entanto, dadas as limitações dos estudos incluídos, são necessários ensaios com acompanhamento de longo prazo e com grandes tamanhos de amostra. Misera, A. *et al.* afirmam que os probióticos podem aliviar os sintomas do distúrbio depressivo *maior*. Esta terapia apresentou ser mais eficaz com o tempo de suplementação e na população masculina. Apesar deste tratamento apresentar um elevado potencial, estes referem que nenhuma estirpe em específico, dosagem e duração de tratamento devem ser recomendadas atualmente. No final deste ano, Nikolova, V. *et al.* voltaram a publicar uma meta-análise dissecando os estudos que foram publicados desde 2019. Contrariamente às suas conclusões anteriores, com esta análise conseguiram comprovar que os probióticos são eficazes na redução dos sintomas depressivos apenas quando administrados em coterapia com antidepressivos e não como tratamento autônomo. Os seus mecanismos de ação parecem estar relacionados com aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro e diminuição da proteína C-reativa. Esta revisão oferece evidências mais fortes para apoiar o uso clínico de probióticos em populações deprimidas (139–141).

2022

Dehghani, F. *et al.*, Musazadeh, V. *et al.* e Sequeira, C. *et al.* conceberam as meta-análises mais recentes. Sequeira, C. *et al.* comprovaram que a maioria dos probióticos não afetou o humor, stresse, ansiedade e depressão quando comparado ao placebo no nível qualitativo, no entanto a nível quantitativo a depressão melhorou ligeiramente na condição probiótica. Até ao momento, não está claro até que ponto e em quais áreas específicas os probióticos podem melhorar a condição psiquiátrica e potencialmente outras funções no SNC são promissoras.

Em oposição, Musazadeh, V. *et al.* indicaram que a suplementação de probióticos reduz significativamente os sintomas de depressão. A análise de subgrupos com duração de intervenção >8 semanas e dosagem >10 × 10⁹ Unidades Formadoras de Colônia (UFC) demonstrou um efeito mais robusto dos probióticos na diminuição dos sintomas de depressão, no entanto houve heterogeneidade significativa entre os estudos em que a dosagem foi identificada. Para concluir, Dehghani, F. *et al.* examinaram os efeitos da suplementação com probióticos no fator neurotrófico derivado do cérebro em adultos. Apesar de globalmente a meta-análise de 11 estudos não mostrar alterações significativas nos níveis séricos desta proteína após a administração de probióticos, a análise de subgrupo revelou que os probióticos aumentaram os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro em indivíduos que sofrem de distúrbios neurológicos sendo o aumento mais significativo encontrado em estudos que administraram a mistura dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Estes parecem mostrar maior eficácia do que o suplemento com um único género. A baixa qualidade das evidências reduz a evidência clínica e indica que são necessários mais ensaios em larga escala e de alta qualidade para facilitar conclusões confiáveis (142–144).

3.3. Conclusão

No meu ponto de vista, considerando todas as meta-análises referidas não é possível tecer nenhuma conclusão sólida. Apesar de algumas meta-análises apontarem para uma possível vantagem da utilização de probióticos como adjuvantes farmacoterapêuticos no tratamento de distúrbios depressivos, os níveis de evidência das mesmas são baixos ou moderados. Ainda assim, devido a todos os problemas que a terapêutica antidepressiva acarreta e devido à elevada prevalência desta patologia no mundo, penso que a possibilidade da utilização dos mesmos não deve ser descartada. Após esclarecer o seu real mecanismo de ação, devem ser realizados estudos de grandes dimensões, com um tempo elevado de seguimento e com indivíduos saudáveis e indivíduos em diferentes estados depressivos. Nestes deve ser primeiramente avaliada a eficácia da utilização de estirpes isoladas, com ou sem farmacoterapia adicional, e seguidamente deve ser avaliada a possibilidade de combinação de diferentes géneros. Deve ser também elucidada a posologia, a dosagem e a duração de tratamento uma vez que em grande parte das meta-análises é referido que este ponto não se encontra bem descrito nos estudos, assim como a segurança do uso de probióticos.

No geral, concluo que a utilização de probióticos como terapia adjuvante nos estádios iniciais da depressão poderá ser promissora, mas faltam ainda diversos estudos rigorosos que o comprovem.

Conclusão Global

A Unidade Curricular de estágio é sem dúvida uma das mais importantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Apesar de no decorrer destes 5 anos obtermos todas as valências teóricas necessárias para um bom exercício da profissão farmacêutica, só o contacto com a realidade profissional nos permite consolidar e aplicar as mesmas.

Durante estes 6 meses tive a oportunidade de contactar diretamente com o utente, o que contribuiu para esta etapa ser a mais desafiante e fascinante de todo o curso.

Consegui perceber que ser farmacêutico acarreta uma grande responsabilidade, pois o conhecimento em saúde está em constante evolução e, portanto, devemos nos manter sempre atualizados de forma a responder à crescente pressão feita por parte dos utentes que estão cada vez mais informados.

Para além de complementar a minha formação académica, realizar este estágio contribuiu para a preparação para a vida profissional que se avizinha de forma a facilitar a minha integração no mercado de trabalho.

Por fim, o balanço desta caminhada é bastante positivo e espero conseguir honrar no futuro esta profissão tão nobre.

Referências

1. Infarmed. Gravidez e Utilização Segura de Fármacos 1ª Parte: Intercorrências Agudas. Bol Farm [Internet]. 2001;5(2):1–4. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1>
2. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; A point to ponder! Indian J Pharm Sci [Internet]. 2009;71(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20177448/>
3. Samuel N, Einarson A. Medication management during pregnancy: Role of the pharmacist. Int J Clin Pharm [Internet]. 2011;33(6):882–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915759/>
4. Truong MBT, Ngo E, Ariansen H, Tsuyuki RT, Nordeng H. The effect of a pharmacist consultation on pregnant women's quality of life with a special focus on nausea and vomiting: an intervention study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2020;20(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298010/>
5. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2022;35(1):187–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712714>
6. White B. Ginger: An overview. Am Fam Physician [Internet]. 2007;75(11):1689–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17575660/>
7. Lete I, Allué J. The effectiveness of ginger in the prevention of nausea and vomiting during pregnancy and chemotherapy. Integr Med Insights [Internet]. 2016;11:11–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818021/>
8. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. BMJ Clin Evid. 2014;2014(September 2013).
9. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Rezaian F, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). J Matern Neonatal Med [Internet]. 2018;31(19):2509–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629250/>
10. Gupta N, Vikas ERA. Vitamin B6 (Pyridoxine) [Internet]. NCBI Bookshelf. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557436/>
11. Richter JE. Review article: The management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2005;22(9):749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225482/>
12. Salisbury BH, Terrell JM. Antacids [Internet]. StatPearls Publishing. 2020 [cited 2022 Mar 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526049/>

13. Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 2015;35(6):632–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272\(15\)30151-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0254-6272(15)30151-5)
14. Bernstein N, Akram M, Yaniv-Bachrach Z, Daniyal M. Is it safe to consume traditional medicinal plants during pregnancy? *Phyther Res* [Internet]. 2021;35(4):1908–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164294/>
15. Portugal T. O natural é a nossa identidade [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://tilmanportugal.com.pt/>
16. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy. Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016;45(2):267–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.005>
17. Gomes CF. Diarreia e Obstipação. FFUP; 2022.
18. Vazquez JC. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 2010;2010(February):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418682/>
19. NHS. Simeticone: antiflatulent used to treat wind (flatulence) [Internet]. National Health Service. 2019 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/simeticone/>
20. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, Stovner LJ aco., Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(4):209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776823/>
21. FDA. Frequently Asked Questions about Animal Drugs [Internet]. FDA. 2021 [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/safety-health/frequently-asked-questions-about-animal-drugs>
22. Barber J, Et.al. Human Medications Are Poisonous To Pets [Internet]. Pet Poison Helpline. 2021 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.petpoisonhelpline.com/pet-owners/basics/top-10-human-medications-poisonous-to-pets/>
23. Ware E. Human Medications That Are Toxic to Pets [Internet]. WEDGEWOOD PHARMACY. 2021 [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://www.wedgewoodpharmacy.com/blog/posts/human-medications-that-are-toxic-to-pets.html>
24. Anderson LA. Is it Safe to Give Human Medicine to Pets [Internet]. drugs.com. 2021 [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.drugs.com/slideshow/giving-human-medicine-to-pets-1076#slide-1>

25. FDA. Get the facts about pain relievers for pets [Internet]. Fda. 2019 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/get-facts-about-pain-relievers-pets>
26. FDA. Vitamin D toxicity in dogs [Internet]. Vol. 175, The Veterinary record. 2014 [cited 2022 Feb 25]. p. 452–5. Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/vitamin-d-toxicity-dogs#veterinarians>
27. Williams K, Llera R, Ward E. Care of Open Wounds in Cats [Internet]. VCA Hospitals. 2022 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/care-of-open-wounds-in-cats>
28. Norma 010/2017. Ensino e Avaliação da Técnica Inalatória na Asma. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2017;1(1):9. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
29. Taveira N, Fernandes B, Conde S, Vanzeler M, Pascoal I, Duarte R, et al. Curso Interativo de Pneumologia - Terapêutica inalatória - Volume 8 [Internet]. Departamento de Pneumologia Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia; 2000. Available from: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais2_conteudos_ficheiros/nã¢â°8_janeiro-dezembro-2000_terapã£â³utica-inalatã£³ria.pdf
30. Billington CK, Penn RB, Hall IP. β 2-agonists. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2017;(January):237:30-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480238/pdf/nihms868139.pdf>
31. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. Eur Respir J [Internet]. 2018;52(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01247-2017>
32. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids. Pharmaceuticals. 2010;3(3):514–40.
33. Simón A. Dispositivos de Inalação. Cent Informação do Medicam [Internet]. 2019;10–2. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dispositivos_de_inalacao_i_final_19617646165df0d11248f0e.pdf
34. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, et al. Teraputica-Inalatria-Tcnicas-De-Inalao-E-Dispositivos-Inalatrios.Pdf. Rev Port Imunoalergologia [Internet]. 2016;9–26. Available from: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/teraputica-inalatria-tcnicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf
35. José M, Dáder F, Milena M, Castro S. Método de DÁDER [Internet]. Universidade Federal de Alfenas; 2014. Available from: https://www.unifal-mg.edu.br/gpaf/wp-content/uploads/sites/74/2018/09/Guia-dader-interior-brasil-v4_.pdf
36. Direção-Geral de Saúde. Portugal - Prevenção e Controlo do tabagismo em números - 2015. Programa Nac para a Prevenção e Control do Tabagismo [Internet]. 2016;(2183–0762). Available from: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/15543/1/d190037.pdf>
37. World Health Organisation. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use

- third edition [Internet]. World Health Organisation. 2000. 7–10 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039322>
38. Fundação Portuguesa da Cardiologia. Tabagismo - Fundação Portuguesa Cardiologia [Internet]. Consequências do Tabagismo. 2017 [cited 2022 Mar 4]. p. 1. Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/tabagismo/>
39. Global State of Tobacco Harm Reduction. Tobacco smoking in Portugal [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 5]. Available from: <https://gsthr.org/en/countries/profile/prt/1/>
40. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2011;8(2):613–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084482/pdf/ijerph-08-00613.pdf>
41. U.S. Department of Health and Human Services. Chapter 3. Chemistry and Toxicology of Cigarette Smoke and Biomarkers of Exposure and Harm [Internet]. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. 2010. 27–80 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/pdf/Bookshelf_NBK53017.pdf
42. Surgeon General. Nicotine addiction. 1988;9. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/ext/document/101584932X423/PDF/101584932X423.pdf>
43. McEwan M, Azzopardi D, Gale N, Camacho OM, Hardie G, Fearon IM, et al. A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2022;47(2):211–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00742-9>
44. Schneider NG, Lunell E, Olmstead RE, Fagerström KO. Clinical pharmacokinetics of nasal nicotine delivery. A review and comparison to other nicotine systems. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1996;31(1):65–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199631010-00005>
45. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Reports* [Internet]. 2005;57(2):143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886412/>
46. Benowitz NL, Hukkanen J, III PJ. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2009;6(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953858/pdf/nihms235126.pdf>
47. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2009;49:57–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946180/>
48. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol* [Internet]. 1998;16(5):557–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787965/>
49. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular mechanisms associated with nicotine

- pharmacology and dependence. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2020;258:373–93. Available from: https://cpb-us-e2.wpmucdn.com/faculty.sites.uci.edu/dist/1/376/files/2019/09/2019_Chapter_MolecularMechanisms.pdf
50. DGS. Cessação Tabágica. Direcção-Geral da Saúde/Gradiva – Publicações, S A [Internet]. 2007;1–88. Available from: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/04/livro-dgs-cessao-tabgica.pdf>
51. Shiffman S, Fant R V., Buchhalter AR, Gitchell JG, Henningfield JE. Nicotine delivery systems. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2005;2(3):563–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16296775/>
52. Mendes AP. Cessação tabágica I - Terapêutica farmacológica. Cim [Internet]. 2019;9–11. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/cessacao-tabagica-i-terapeutica-farmacologica/>
53. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, et al. Nicotine, carcinogen and toxicant exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users: a cross-sectional study Europe PMC Funders Group. Ann Intern Med [Internet]. 2017;166(6):390–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166548/>
54. Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: Pharmacological principles and clinical practice. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2014;77(2):324–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014023/pdf/bcp0077-0324.pdf>
55. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ELONTRIL 150 mg comprimidos de libertação modificada. [Internet]. 2022. Available from: [.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml](https://www.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml)
56. Dodd S, Arancini L, Gómez-Coronado N, Gasser R, Lubman DI, Dean OM, et al. Considerations when selecting pharmacotherapy for nicotine dependence. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2019;20(3):245–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550072>
57. Davis R, Rizwani W, Banerjee S, Kovacs M, Haura E, Coppola D, et al. Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. PLoS One [Internet]. 2009;4(10):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2759510/pdf/pone.0007524.pdf>
58. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Dextazin, 1,5 mg, comprimido. INFARMED [Internet]. 2021; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
59. 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* [Internet]. 2019;114(11):1951–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240783/>
60. Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *Cmaj* [Internet]. 2018;190(19):E596. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953578/pdf/190e596.pdf>
61. Rigotti NA. Cytisine — A Tobacco Treatment Hiding in Plain Sight. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(25):2429–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517710/>
62. Bartusik D, Aebischer D, Tutka P. A Review of the Organic Synthesis and Medicinal Applications of the Natural Product Cytisine. *Mod Org Chem Res* [Internet]. 2016;1(1):10–23. Available from: http://www.isaacpub.org/images/PaperPDF/MOCR_100004_2016122909370282764.pdf
63. Jeong SH, Newcombe D, Tingle M. Pharmacokinetics of cytisine , an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist , in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal* [Internet]. 2014;(June). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231024/>
64. Burstein AH, Fullerton T, Clark DJ. After Single and Multiple Oral Doses of Varenicline in Elderly Smokers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006;1234–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050788/>
65. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Iii FDT, Coe JW, Neill BTO, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline , cytisine and dianicline translate to clinical efficacy Abbreviations: 2010;(December 2009):334–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331614/>
66. Mineur YS, Eibl C, Young G, Kochevar C, Papke RL, Picciotto MR. Cytisine-Based Nicotinic Partial Agonists as Novel Antidepressant Compounds. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2009;329(1):377–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164465/>
67. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, 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* [Internet]. 2010;160(2):334–45. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x>
68. 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)* [Internet]. 2018;235(9):2479–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980822/>
69. Abin-Carriquiry JA, Voutilainen MH, Barik J, Cassels BK, Iturriaga-Vásquez P, Bermudez I, et al. C3-halogenation of cytisine generates potent and efficacious nicotinic receptor

- agonists. Eur J Pharmacol [Internet]. 2006;536(1–2):1–11. Available from: https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/118748/Abin_Carriquiry_Andres.pdf?sequence=1
70. Radchenko E V., Dravolina OA, Beshpalov AY. Agonist and antagonist effects of cytosine in vivo. Neuropharmacology [Internet]. 2015;95:206–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.019>
71. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: An α ;4 β 2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J Med Chem [Internet]. 2005;48(10):3474–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887955/>
72. Grady SR, Murphy KL, Cao J, Marks MJ, Michael McIntosh J, Collins AC. Characterization of nicotinic agonist-induced [3H]dopamine release from synaptosomes prepared from four mouse brain regions. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. 2002;301(2):651–60. Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/content/301/2/651.long>
73. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. Surv Anesthesiol [Internet]. 2012;56(2):94. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1102035>
74. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytosine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. Thorax [Internet]. 2013;68(11):1037–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23404838/>
75. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(25):2353–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517706/>
76. Thomas D, Farrell M, McRobbie H, Tutka P, Petrie D, West R, et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytosine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: a study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial. Addiction [Internet]. 2019;114(5):923–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589984/>
77. 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 - J Am Med Assoc [Internet]. 2021;326(1):56–64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
78. Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytosine compared with varenicline for smoking cessation? a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv) [Internet]. 2014;18(33):1–119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831822/>
79. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid:

- Growing evidence for its use as an affordable treatment globally. *BMJ* [Internet]. 2013;347(7923):11–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974638/>
80. Etter J-F. Cytisine for Smoking Cessation. *Am Med Assoc* [Internet]. 2006;166:1553–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1407764>
81. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation. 2006;481–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563682/>
82. Aflofarm. Dextazin [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 29]. Available from: <https://www.dextazin.pt/>
83. The International Society of Hair Restoration Surgery. ISHRS 2013 Practice Census Facts and Figures - ISHRS. 2013.
84. The Hair Society. Hair Loss Statistics [Internet]. 2015 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://thehairsociety.org/hair-loss-statistics-the-facts/>
85. CUF. Alopecia [Internet]. 2020 [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/alopecia>
86. Pfizer. O que é alopecia, quais os tipos e tratamentos para a condição? [Internet]. 2019 [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/o-que-e-alopecia-quais-os-tipos-e-tratamentos-para-condicao>
87. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatol Ther* [Internet]. 2019;32(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400254/>
88. Cranwell W, Sinclair R, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, et al. Male Androgenetic Alopecia [Internet]. *Endotext*. endotext; 2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905192/>
89. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, Caro G, Garelli V, Pranteda G, et al. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther* [Internet]. 2016;29(6):424–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424565/>
90. Hagenaaers SP, Hill WD, Harris SE, Ritchie SJ, Davies G, Liewald DC, et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLoS Genet* [Internet]. 2017;13(2):1–16. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006594>
91. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. Vol. 2002, *Expert reviews in molecular medicine*. 2002. p. 1–11.
92. Gatherwright J, Liu MT, Amirlak B, Gliniak C, Totonchi A, Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to male alopecia: A study of identical twins. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2013;131(5):794–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23629119/>
93. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001;45(3 SUPPL.):81–6. Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511857/>
94. Guarrera M, Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia: A longitudinal study. *Dermatology* [Internet]. 2005;210(1):18–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604539/>
 95. Trüeb RM. The impact of oxidative stress on hair. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37:25–30.
 96. Jones MC. Treatment options for androgenetic alopecia. *US Pharm* [Internet]. 2018;43(8):12–6. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/treatment-options-for-androgenetic-alopecia>
 97. Goren A, Naccarato T. Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* [Internet]. 2018;31(5):1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155952/>
 98. Badri T, Nessel TA, D DK. Minoxidil. *StatPearls Publ LLC* [Internet]. 2021; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/#_NBK482378_pubdet_
 99. Dhurat R, Sharma A, Rudnicka L, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, et al. 5-Alpha reductase inhibitors in androgenetic alopecia: Shifting paradigms, current concepts, comparative efficacy, and safety. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279398/>
 100. Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019;18(4):966–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980598/>
 101. York K, Meah N, Bhojwala B, Sinclair R, York K, Meah N, et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy Treatment review for male pattern hair-loss Treatment review for male pattern hair-loss. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020;00(00):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721463>
 102. Murugusundaram S. *Serenoa Repens*: Does It have Any Role in the Management of Androgenetic Alopecia? *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2009; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840915/#!po=83.3333>
 103. Wargo KA, Allman E, Ibrahim F. A possible case of saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J* [Internet]. 2010;103(7):683-685. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531057/>
 104. Zhu H, Gao Y, Yang J, Li J, Gao J. *Serenoa repens* extracts promote hair regeneration and repair of hair loss mouse models by activating TGF- β and mitochondrial signaling pathway. 2018;4000–8. Available from: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4000-4008.pdf>
 105. Kalwat JI. The Use of *Serenoa Repens* (Saw Palmetto) in Hair Care Products. *Biomed J Sci Tech Res* [Internet]. 2019;13(1):9725–8. Available from: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.002348.pdf>
 106. Evron E, Juhasz M, Babadjouni A, Mesinkovska NA. Natural Hair Supplement : Friend or Foe ? Saw Palmetto , a Systematic Review in Alopecia. 2020;90048:329–37. Available

- from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313047/>
107. Rossi A, Mari E, Scarn M, Garellil V, Maxiai C, Scalp E, et al. COMPARITIVE EFFECTIVENESS OF FINASTERIDE vs SERENOA REPENS IN MALE ANDROGENETIC ALOPECIA : A TWO-YEAR STUDY. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2012;25(4):1167–73. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/039463201202500435>
 108. Badran FK, Abd RE, Maksoud E, Moawad MMI. The efficacy of topical minoxidil 2 % versus topical botanically derived inhibitors of 5 alpha reductase in treatment of female pattern hair loss by trichoscopy. 2019;184–92. Available from: https://www.jewd.eg.net/temp/EWX163184-2960519_004920.pdf
 109. Wessagowit V, Tangjaturonrusamee C, Kootiratrakarn T, Bunnag T, Pimonrat T, Muangdang N, et al. Treatment of male androgenetic alopecia with topical products containing *Serenoa repens* extract. 2015;(April). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12352>
 110. Fields JR, Vonu PM, Monir RL, Schoch JJ. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2020;33(1).
 111. Maria Borrás J, Piqué N, Nieto C, González J. Efficacy and safety of a dietary supplement containing a lipid co-extract from *Serenoa repens* and *Pygeum africanum* for the treatment of androgenetic alopecia (AGA) in women. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Más dermatología* [Internet]. 2016;(25):5–14. Available from: <https://masdermatologia.com/PDF/0161.pdf>
 112. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events (DARE structured abstract). *Drug Saf* [Internet]. 2009;32(19):637–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591529/>
 113. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;75(3):603–18. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x>
 114. Vinarov AZ, Spivak LG, Platonova DV, Rapoport LM, Korolev DO. 15 years' survey of safety and efficacy of *Serenoa repens* extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. *Urol J* [Internet]. 2019;86(1):17–22. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0391560318772466>
 115. OMS. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
 116. OMS. Depression [Internet]. OMS. 2021 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 117. Review world population. Depression Rates by Country 2022 [Internet]. World Population

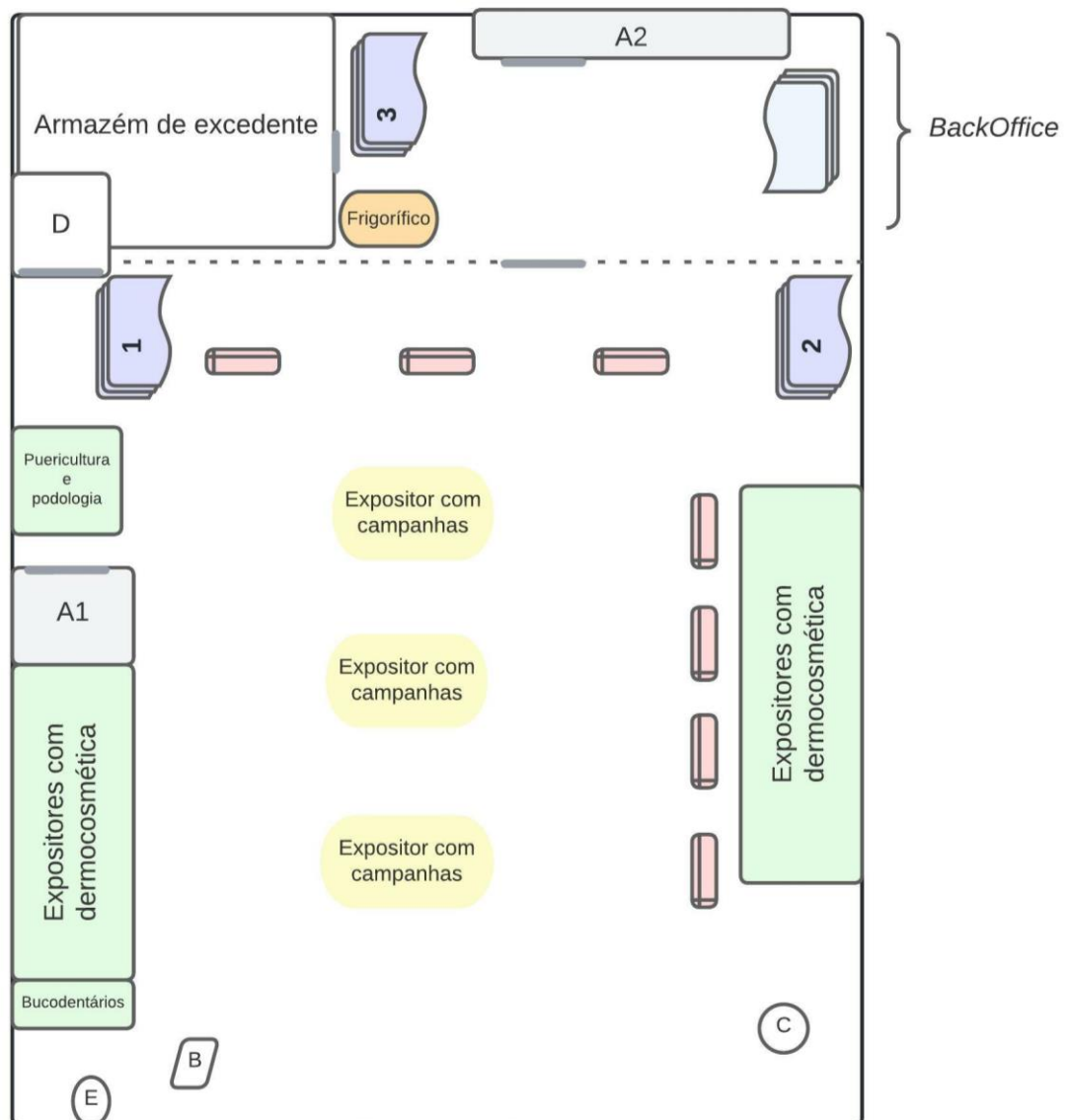
- Review. 2022 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/depression-rates-by-country>
118. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression—A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract* [Internet]. 2020;49–63. Available from: <http://doi.org/10.2147/IPRP.S239672>
119. American Psychiatric Association. What Is Depression? [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
120. National Institute of Mental Health. Depression [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
121. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;341:79–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
122. Verduijn J, Milaneschi Y, Schoevers RA, Van Hemert AM, Beekman ATF, Penninx BWJH. Pathophysiology of major depressive disorder: Mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression [Internet]. Vol. 5, *Translational Psychiatry*. 2015. Available from: <https://www.nature.com/articles/tp2015137>
123. Sheffler ZM, Abdijadid S. Antidepressants. *StatPearls Publ* [Internet]. 2022; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/#_NBK538182_pubdet_
124. Pearse Lyons T, Chapman JD. Probiotics. *Non-Traditional Feed Use Swine Prod* [Internet]. 2017;27:315–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584499/>
125. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Foy J-MP de, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Cell Infect Microbio* [Internet]. 2020;9(454). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974441/>
126. Johnson D, Thuraijasingam S, Letchumanan V, Chan K-G, Lee L-H. Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(5). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8161395/#__ffn_sectitle
127. Järbrink-Sehgal E, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2020;62:102–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163822/>
128. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 8, *Nutrients*. 2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509521/>
129. McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2017;23(4):249–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841940/>

130. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;228:13–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>
131. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019;102:13–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
132. Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YCE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019;282(June):112568. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>
133. Nikolova V, Zaidi SY, Young AH, Cleare AJ, Stone JM. Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2019;9:204512531985996. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263542/>
134. Amirani E, Milajerdi A, Mirzaei H, Jamilian H, Mansournia MA, Hallajzadeh J, et al. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* [Internet]. 2020;49(February):102361. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102361>
135. Zhang N, Zhang Y, Li M, Wang W, Liu Z, Xi C, et al. Efficacy of probiotics on stress in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Brain Behav* [Internet]. 2020;10(9):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662591/>
136. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, Li Y, Lv W, Chen W, et al. Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11(May). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528399/>
137. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;266:1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056863/>
138. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - The gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes*. 2020;11(8):717–32.
139. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: Adjunctive vs. stand-alone treatment [Internet]. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. 2021. p. 1–14. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567631/>
140. Misera A, Liśkiewicz P, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Samochowiec J. Effect of psychobiotics on psychometric tests and inflammatory markers in major depressive disorder: Meta-analysis of randomized controlled trials with meta-regression [Internet]. Vol. 14, Pharmaceuticals. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681176/>
141. Dib R El, Periyasamy AG, Barros JL de, França CG, Senefonte FL, Vesentini G, et al. Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Soc Clin Nutr Metab [Internet]. 2021;45:75–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620373/>
142. Le Morvan de Sequeira C, Hengstberger C, Enck P, Mack I. Effect of Probiotics on Psychiatric Symptoms and Central Nervous System Functions in Human Health and Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 14, Nutrients. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276981/>
143. Dehghani F, Abdollahi S, Shidfar F, Clark CCT, Soltani S. Probiotics supplementation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Neurosci [Internet]. 2022;1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35996352/>
144. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, Keramati M, Jamilian P, Jamilian P, et al. Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: an umbrella meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2022;1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348020/>

Anexos

Anexo 1: Planta do espaço interior da Farmácia Birra.



Legenda:

- Balcão de atendimento
- A1 e A2 Arrumos e casa de banho
- Máquina de senhas
- Balança
- Gabinete - Medição de parâmetros bioquímicos e realização de testes à Covid-19
- ValorMed
- Gavetas de medicamentos éticos

- MNSRM - Armazenados em gavetas e expostos
- 1 Antieméticos; antitússicos e expectorantes; articulações; reguladores intestinais; reparadores cutâneos; sprays nasais e venotrópicos
- 2 Analgésicos; anti-inflamatórios; antipiréticos; gripes e constipações; homeopatia; suplementos multivitamínicos; xaropes; anticoncepcionais e protocolo diabetes (exceções)
- 3 Antiaftosos e antiviricos tópicos; antifúngicos cutâneos; colírios NETT; laxantes; suplementos sem indicação específica e suplementos para amamentação, gravidez e menopausa

Anexo 2: Póster “Aconselhamento farmacêutico na gravidez” realizado no âmbito da atividade 1 .



Carolina Ferreira de Oliveira

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO NA GRAVIDEZ

O farmacêutico é dos primeiros profissionais de saúde aos qual as gestantes recorrem para se aconselharem sobre medicamentos passíveis de serem utilizados durante a gravidez.

Náuseas e Vômitos

- Gengibre;
- Vitamina B6.

Diarreia | Obstipação

- Probióticos;
- Lactulose;
- Loperamida.
- Glicerina.

Febre | Dores agudas

- Paracetamol.

Pirose

- Antiácidos → Cálcio;
- Antagonistas H2 e IBP;
- Camomila, erva cidreira, óleos essenciais de canela, cardamomo e laranja amarga.

Flatulência | Hemorroidas

- Simeticone.
- Tratamentos tópicos habituais*.

*Apenas após o 1º trimestre.

Afeções respiratórias

- Descongestionantes:
- Mucolíticos;
- Soro fisiológico.
- Acetilcisteína.



Contraindicados | Risco de aborto ou teratogenicidade:

Antieméticos, bicarbonato de sódio e sais de alumínio, aloé vera, subsalicilato de bismuto, racecadotril, cáscara sagrada, sêne, *psylliu*, AINES, AAS, vitamina A e glucocorticóides.

Anexo 3: Classificação da FDA relativa à segurança de fármacos utilizados na gravidez, adaptado de (1,2).

Categoria	Descrição	Exemplos de fármacos
A	Fármaco seguro.	Vitaminas B, C, D e E e tiroxina.
B	Fármaco seguro em estudos pré-clínicos, mas sem segurança demonstrada em estudos clínicos ou inseguro em estudos pré-clínicos, mas seguro em estudos clínicos.	Paracetamol, penicilina, amoxicilina, cefalosporinas, eritromicina, piperazina, etambulol.
C	Fármaco com insegurança demonstrada em ensaios pré-clínicos, mas sem segurança demonstrada em estudos clínicos ou sem estudos em animais e grávidas adequados.	Ácido acetilsalicílico, gentamicina, rifampicina, antimaláricos, antifúngicos, broncodilatadores.
D	Fármaco inseguro, mas o benefício da sua utilização pode superar o risco.	Hidroxiprogesterona, sulfonamidas, estreptomicina.
X	Fármaco inseguro. Contraindicado em grávidas.	Androgénios, estrogénios, anticonvulsivantes, AINES, anti metabolitos e agentes alquilantes, anti tireoideus, bloqueadores dos recetores da angiotensina II, hipoglicemiantes orais, IECAS, opiáceos, benzodiazepinas, talidomida, tetraciclina, varfarina, Vitamina A, glucocorticóides sistémicos.

Anexo 4: Panfleto sobre a utilização de medicamentos de uso humano em animais de companhia, realizado no âmbito da atividade 2.

36

**NEM TODOS OS
MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
FAZEM BEM AO
SEU ANIMAL,
CONSULTE
SEMPRE O SEU
FARMACÊUTICO
OU VETERINÁRIO!**

POSSO DAR OS MEUS MEDICAMENTOS AO MEU ANIMAL?

Descubra no interior !

REALIZADO POR:
Carolina Ferreira de Oliveira
Faculdade de Farmácia da
Universidade do Porto
05/2022

ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS

Nível de toxicidade
Severo

"Para tratar a dor" - Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenac, Paracetamol.

Estes medicamentos são fatais para os seus animais, principalmente para os gatos, uma vez que lhes provocam úlceras e levam a insuficiência renal. Os sinais de envenenamento incluem: Dificuldade em respirar, mucosas azuis, fezes escuras, vômitos e diarreia, letargia, inchaço, entre outros.

ANSIOLÍTICOS E SEDATIVOS

Nível de toxicidade
Moderado a Severo

"Para acalmar e ajudar a dormir" - Alprazolam, Diazepam, Clonazepam.

Em gatos estes medicamentos podem causar letargia e incoordenação. Em contrapartida em cães causam o efeito oposto: Os animais ficam agitados com ritmo cardíaco acelerado.

PSICOTRÓPICOS

Nível de toxicidade
Severo

"Para tratar o défice de atenção" - Metilfenidato

Estes medicamentos não podem ser utilizados em animais pois, mesmo com baixa quantidade causam convulsões, agressividade ou sedação e morte.

ANTIDEPRESSIVOS

Nível de toxicidade
Moderado a Severo

"Para tratar a depressão" - Venlafaxina, Sertralina, Citalopram, Fluoxetina.

Apesar de serem prescritos pontualmente por veterinários para controlar o comportamento dos animais, não devem ser utilizados sem indicação médica, uma vez que podem provocar síndrome serotoninérgica que leva a tremores, convulsões, aumento da temperatura corporal, diarreia e pupilas dilatadas.

ANTISÉPTICOS TÓPICOS

Nível de toxicidade
Moderado a Severo

X Álcool não deve ser utilizado e Betadine apenas diluído.

✓ O mais seguro é desinfetar com clorhexidina e lavar com soro.

IECAS E BETA- BLOQUEADORES

Nível de toxicidade
Ligeiro a moderado

"Para tratar a tensão alta e problemas de coração" - Ramipril, Lisinopril, Perindopril e Carvedilol, Atenolol, Nebivolol.

Estes medicamentos são comumente prescritos por veterinários, no entanto, quando utilizados sem qualquer indicação médica podem causar fraqueza, vômitos e diarreia nos animais.

VITAMINA D

Nível de toxicidade
Severo

As doses de vitamina D contidas nos suplementos alimentares com indicação humana são tóxicos para os animais podendo levar a falência multiorgânica dos mesmos. Os sinais de intoxicação incluem: urinar muitas vezes, aumento da sede, perda de apetite e vômitos.

NÃO AUTOMEDIQUE OS SEUS ANIMAIS!

Anexo 5: Flyer para uso interno sobre as formas de preparação dos diferentes tipos de dispositivos inalatórios, realizado no âmbito da atividade 3.

Carolina Ferreira Oliveira
06/2022

DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

INALADORES DE PÓ SECO

DISPOSITIVOS UNIDOSE



**AEROLIZER®
BREEZHALER®
HANDIHALER®**

1. Retirar a tampa para abrir;
2. Colocar a cápsula no interior;
3. Fechar e apertar as patilhas para perfurar a cápsula.

DISPOSITIVOS MULTIDOSE



DISKUS®

1. Deslizar a tampa;
2. Rodar a palheta;
3. Dose carregada.



ELLIPTA®

1. Deslizar a tampa até ouvir um clique;
2. Rodar a palheta;
3. Dose carregada.



EASYHALER®

1. Agitar vigorosamente 2/3 vezes;
2. Pressionar a parte superior do aparelho até ouvir um clique;
3. Dose carregada.



**GENUAIR®
NOVOLIZER®**

1. Pressionar a parte superior do aparelho para carregar a dose - aparece a cor verde na janela;
2. Após cada inalação a janela fica vermelha.



TURBOHALER®

1. Retirar a tampa e rodar a base duas vezes em ambos os sentidos - carregar a 1ª dose;
2. Dose pronta;
3. Nas inalações seguintes roda-se apenas uma vez a base em ambos os sentidos.



SPIROMAX®

1. Colocar o inalador na vertical;
2. Abrir a tampa até ouvir um clique;
3. Dose pronta.



TWISTHALER®

1. Retirar a tampa;
2. Dose carregada.

TÉCNICA DE INALATÓRIA

1) Pessoa pode estar de pé ou sentada; 2) Preparar inalador; 3) Efetuar uma expiração lenta; 4) Colocar o dispositivo na boca entre os dentes e apertar bem os lábios de forma a selar; 4) **Inspirar rápida e vigorosamente** pela boca; 5) Sustentar a respiração durante 10 segundos; 6) Retirar o dispositivo e expirar lentamente. 6) Esperar 1 minuto entre cada inalação.

Na inalação de corticóides lavar a cavidade oral.

INALADORES PRESSURIZADOS



1. Agitar vigorosamente;
2. Retirar a tampa;
3. Pronto a usar.

TÉCNICA DE INALATÓRIA

1) Pessoa pode estar de pé ou sentada; 2) Preparar o dispositivo; 3) Colocar a embalagem na posição vertical com o indicador na parte superior e o dedo polegar na parte inferior da mesma; 4) Inclinar ligeiramente a cabeça para trás; 5) Expirar lentamente; 7) Colocar o inalador entre os lábios, ativar o dispositivo e **inspirar lenta e profundamente**; 8) Fazer uma pausa inalatória durante 10 segundos e realizar uma expiração forçada.

Na inalação de corticóides lavar a cavidade oral.

RESPIMAT®



1) Retirar a tampa transparente e colocar o cartucho no dispositivo; 2) Colocar a tampa novamente e acionar o botão de libertação da dose 4/5 vezes até sair uma "nuvem"; 3) Segurando o inalador na posição vertical rodar a base transparente na direção das setas vermelhas até ouvir um clique, abrir a tampa, começar a inspirar lentamente e ativar o RespiMAT®.

TÉCNICA DE INALATÓRIA

1) Preparar o aparelho; 2) Expirar lentamente; 3) Selar os lábios à volta do bucal e inspirar lentamente; 4) Pressionar o botão de libertação e continuar a inspirar lentamente; 5) Sustentar a respiração 10 segundos; 6) Expirar lentamente.

Anexo 6: Estado de situação da utente referida na atividade 4.

Caracterização do Doente: Idosa, excesso de peso, polimedicada, vive sozinha e é analfabeta.	Data: 13/07/2022
--	------------------

Estado de situação nº: 1	Sexo: F	Idade: 75-85	IMC	Alergias: "Penicilina"
--------------------------	---------	--------------	-----	------------------------

Problema de Saúde	Preocupa	Medicamento	Posologia*	Cumpre	Conhece	Avaliação			
						Necessário	Efetivo	Seguro	Suspeita de Resultado Negativo da Medicação
A. Diabetes mellitus tipo 2*	Pouco	Sitagliptina + Cloridrato de Metformina 50mg + 850mg	1/0/1	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4
B. Hipertensão arterial*	Pouco	Perindopril + Amlodipina 10mg + 5 mg	1/0/0/0	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4
C. Refluxo gastroesofágico*	Pouco	Omeprazol 40 mg	1/0/0/0	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4
D. Síndrome de Ménière*	Pouco	Beta-Histina 24 mg	1/0/1	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4
E. Depressão*	Pouco	Sertralina 50 mg	1/0/0	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4
F. Osteoporose*	Pouco	Carbonato de Cálcio + Vitamina D3	0/1/0	Pouco	Pouco	Sim	Não	Não	PRM 4

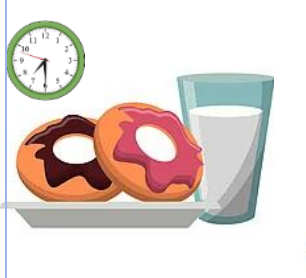
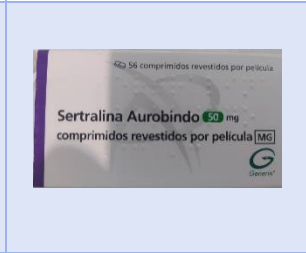
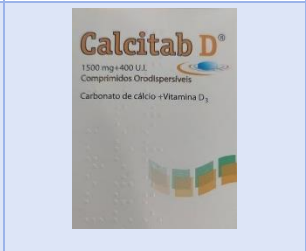
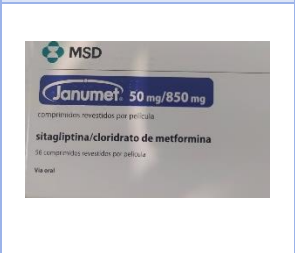
Observações

A idosa não sabe que tipo de medicamentos toma, referindo que apenas vai retirando de um saco e tomando o medicamento "que calha". Esta possui também vários medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas diferentes marcas. Após medir os parâmetros bioquímicos detetamos que estes estão bastante afastados dos valores de referência. A mesma também revelou não "ter muita paciência" para ter atenção a qual medicamento tomar.

*Os dados relativos a patologias, medicamentos e posologia foram obtidos através das prescrições e relatórios médicos que a utente tinha consigo.

Data	Pressão arterial	Glicemia em jejum	Colesterol
13/07	100/168 mm Hg	140 mg/dL	---

Anexo 7: Intervenção realizada na utente referida na atividade 4.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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