



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

João Miguel Martins Pinheiro



2021 - 2022

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

Relatório de Estágio Curricular

João Miguel Martins Pinheiro

Farmácia Aliança

Janeiro de 2022 a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Carlos Cunha

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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de outubro de 2022

João Miguel Martins Pinheiro

Agradecimentos

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um desafio à altura dos melhores. Estes 5 anos abrem-nos as portas para um infinito de possibilidades e experiências e são elementares na construção de uma boa base que nos define enquanto profissionais. Esta comunidade é a nossa *alma mater* e saímos daqui melhores e maiores por causa não só do Plano Curricular do curso, mas também das vivências e, mais importante, das pessoas. Gostaria então de tecer os meus agradecimentos aos seguintes:

À equipa da Farmácia Aliança, por me terem proporcionado um ambiente acolhedor e amigável onde eu pudesse crescer enquanto profissional. Ao Dr. Carlos por todo o conhecimento e experiência que me transmitiu e pela sua sempre presente preocupação em elevar o farmacêutico como um profissional de saúde. À Dra. Sónia, à Dra. Susana e ao Dr. Gonçalo por serem exemplos de farmacêuticos de excelência e por elevarem o meu ideal do que um farmacêutico pode ser. À Paula, ao Marco, à Filipa, ao Pedro, à Ana e à Fátima por me ajudarem ao longo de todo o processo e acompanharem todos os desafios de que o estágio foi repleto.

À comunidade da Faculdade de Farmácia, desde o pessoal docente ao não docente, assim como aos colegas que partilharam comigo estes anos. Obrigado a cada um de vocês por tornar esta comunidade um lugar rico para onde se crescer.

À Professora Manuela Morato, por me ter acompanhado incansavelmente e por todo o aconselhamento e ajuda que me deu.

À Professora Susana Casal, pela forma como se dedica aos estudantes desta faculdade, por todo o acompanhamento e disponibilidade para os mesmos e pelos conselhos que sempre ajudaram a elevar a comunidade.

Mais concretamente, aos colegas do meu ano que me acompanham desde 2017. Vivemos um percurso repleto de alterações, mas superámos tudo isso para chegarmos ao outro lado do túnel maiores. E para aqueles mais próximos de mim, obrigado por todas as conversas que tivemos à volta de um café, por todas as sessões de estudo, por todas as discussões sobre temas aleatórios, por todos os passeios e por todas as festas. Esta experiência teria sido de longe muito mais vazia se não vos tivesse conhecido.

À Praxe da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por ter sido aqui que eu cresci enquanto ser humano mais do que em qualquer outro lado. Por me dar a oportunidade de viver a palavra fraternidade e por me ensinar o peso da responsabilidade. Aqui me fiz a pessoa que sou hoje. E a todos os que me acompanharam neste percurso farei por vos retribuir da melhor forma que souber.

À minha família, por me darem a oportunidade de viver esta experiência e por me suportarem durante todo o percurso.

À Joana, por ter vivido comigo todos os altos e baixos, nos melhores e nos piores momentos.

Resumo

O Estágio Curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica finaliza e solidifica o conhecimento adquirido ao longo dos 5 anos do curso, sendo uma etapa indispensável para o amadurecimento de qualquer futuro profissional das Ciências Farmacêuticas.

Este relatório é realizado com o objetivo de captar essa experiência, que no meu caso se realizou durante 6 meses na Farmácia Aliança, no Porto. Ao longo deste período tive a oportunidade de adquirir e aperfeiçoar o meu conhecimento e as minhas competências, iniciando um processo de colocar na prática o que foi adquirido na teoria. O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira das quais diz respeito a experiências e oportunidades de aquisição de novos conhecimentos, decorrentes de situações que foram vividas durante o estágio e principalmente do contacto com os utentes, sendo que três destes temas tiveram origem na curiosidade que foi despertada no processo de atendimento dos utentes, onde me deparei com falhas no meu conhecimento.

A segunda parte diz respeito a três temas de desenvolvimento científico. O primeiro dos quais, intitulado de “Análise do perfil de segurança do alprazolam e suas interações”, surge no contexto da Preparação Individualizada da Medicação, algo que tive a oportunidade de conhecer durante o estágio e que me deu a possibilidade de contactar com a realidade de um centro de cuidados continuados, onde a polimedicação era prevalente. O segundo tema, intitulado “O desenvolvimento atual da contraceção hormonal masculina” surge da curiosidade suscitada durante um atendimento e que em conversas com a equipa percebi que seria uma área em desenvolvimento para o futuro. O terceiro tema, intitulado “Análise da composição do suplemento Stilnoite® e eficácia dos seus componentes” surge dentro do tema da higiene do sono.

Índice geral

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Índice de figuras	vii
Índice de tabelas	vii
Lista de abreviaturas	viii
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
1.1. Contextualização do estágio curricular.....	2
1.2. Cronograma das atividades desenvolvidas	3
1.3. Atividade 1 - Aprofundamento dos conhecimentos acerca do Dextazin e seu mecanismo de ação	5
1.4. Atividade 2 – Indicações terapêuticas da Ivermectina.....	6
1.5. Atividade 3 - Preparação de medicamentos homeopáticos	8
1.6. Atividade 4 - Aconselhamento de estratégias de melhoria da qualidade do sono	10
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	13
2.1. Projeto 1 – Análise do perfil de segurança do alprazolam e suas interações	14
2.2. Projeto 2 – O desenvolvimento atual da contraceção hormonal masculina	24
2.3. Projeto 3 - Análise da composição do suplemento Stilnoite® e eficácia dos seus componentes	35
Conclusão final.....	47
Bibliografia:.....	48
Anexo	53

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura da citisiniclina	5
Figura 2 - Estruturas das avermectinas presentes na ivermectina	7
Figura 3 - Impregnador de glóbulos	9
Figura 4 - Estrutura do Alprazolam	14
Figura 5 - Mecanismo de ação das benzodiazepinas.....	15
Figura 6 - Metabolismo do Alprazolam.....	16
Figura 7 - Curvas de médias de concentração/tempo para o Alprazolam após a administração de múltiplas doses orais de comprimidos de Alprazolam com ou sem Fluoxetina em 40 voluntários saudáveis	18
Figura 8 - O eixo hipotálamo-hipófise-testículos.	26
Figura 9 - Composição do suplemento Stilnoite®	35
Figura 10 - Embalagem do suplemento Stilnoite®	35
Figura 11 - Flor da planta <i>Passiflora incarnata</i>	36
Figura 12 - Estrutura química da melatonina	38
Figura 13 - Flor da <i>Eschscholzia californica</i>	40
Figura 14 - <i>Melissa officinalis</i>	42
Figura 15 - Vitaminas do complexo B	44

Índice de tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas.....	3
Tabela 2 - Posologia do Dextazin®.....	5

Lista de abreviaturas

11 β -MNTDC: 17 β -dodecilcarbonato de 11 β -metil-19-nortesterona

BHE: Barreira hemato-encefálica

cAMP: Monofostato cíclico de adenosina

CSSUIT: Card sorting by suits

DMAU: Dimethandrolone undecanoate

DSST: Dantes Subject Standardized Test

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drugs Administration

FSH: Follicule-stimulating hormone

GABA: γ -aminobutyric acid

GnRH: Gonadotropin releasing hormone

INR: International Normalized Ratio

L-DOPA: Levodopa

LH: Luteinizing hormone

MENT: 7 α -metil-19-nortesterona

OMS: Organização Mundial de Saúde

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

PLGIC: Pentameric Ligand Gated Ion Channels

PLP: Pyridoxal Phospate

SNC: Sistema Nervoso Central

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

1.1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Aliança e teve um período de 6 meses. Iniciou-se do dia 10 de janeiro de 2022 e terminou no dia 8 de julho de 2022.

A Farmácia Aliança, cuja Direção Técnica compete ao Dr. Carlos Cunha, localiza-se no Porto, na rua da Conceição, nº2. Esta pertence a um grupo de farmácias e serviços de saúde, a FastFarma Farmácias Lda., que engloba outras farmácias, como a Farmácia Sto. António, e clínicas de saúde, como a FastClinic, na Trindade.

Oferece um conjunto diversificado de serviços, dos quais se destacariam a avaliação do perfil lipídico e a determinação do tempo de INR (coagulação sanguínea), entre outras determinações bioquímicas mais usuais. Além disto, fornecem serviços como Naturopatia, Homeopatia, consultas de Tricologia, consultas de Nutrição e entregas ao domicílio. Por fim, um serviço de particular importância é a Preparação Individual da Medicação, que é efetua em diversos centros de cuidados continuados e lares geriátricos.

A equipa da Farmácia Aliança por três farmacêuticos, três técnicos de farmácia e duas enfermeiras. Dentro desta equipa tive a oportunidade de contactar com farmacêuticos especializados em diferentes áreas úteis para o aconselhamento e prestação do serviço farmacêutico. Posso destacar a Dra. Sónia Correia, com quem pude ter uma introdução ao tema da Naturopatia e que me apresentou os aspetos mais formais de ser um farmacêutico na prática, desde o atendimento à receção de encomendas. Também tive a oportunidade de aprender sobre a área da Homeopatia, juntamente com a Dra. Susana Ferreira.

Durante o estágio também acompanhei muito proximamente o processo da Preparação Individualizada da Medicação, juntamente com o Dr. Gonçalo Sousa. O meu estágio, em parte, foi desenvolvido num centro de cuidados continuados com os quais a Farmácia Aliança tinha uma parceria, e deu-me a oportunidade de aprender sobre uma área completamente nova para mim, com que não tinha contactado durante o curso, mas que é uma grande força das farmácias comunitárias.

1.2. Cronograma das atividades desenvolvidas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas

Atividades realizadas	Período						
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão em farmácia comunitária	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição de stocks	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão dos prazos de validade dos produtos em stock	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Devoluções a fornecedores		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Apoio na realização de testes antigénio de SARS-CoV-2	✓	✓	✓	✓	✓		
Atendimento sob supervisão	✓	✓					
Dispensa de medicação autónoma		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aconselhamento ao utente		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos					✓	✓	✓
Participação em formações internas no âmbito da Farmácia Comunitária	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Preparação Individualizada da Medicação	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicação homeopática		✓					
Atividade 1		✓					
Atividade 2			✓				
Atividade 3				✓			
Atividade 4					✓		
Formação Interna							✓

Ao longo do meu estágio na Farmácia Aliança tive a oportunidade de desenvolver uma grande variedade de competências no que diz respeito às atividades que são desenvolvidas na farmácia.

O primeiro mês de estágio tratou-se de um período de adaptação focado em conhecer os procedimentos habituais da farmácia, bem como de conhecer toda a equipa e as diferentes responsabilidades. Nas primeiras semanas aprendi como proceder com diferentes tarefas elementares, como a receção de encomendas, a gestão das validades dos diferentes produtos e desde logo tentei acompanhar os diferentes membros da equipa durante o atendimento aos utentes. Neste primeiro mês também comecei a ajudar no processo de Preparação Individualizada da Medicação.

No final do mês de janeiro/início de fevereiro, comecei a acompanhar mais proximamente o atendimento aos utentes e a compreender mais pormenorizadamente os aspetos fundamentais e práticos do processo, desde perceber o funcionamento do

programa informático, o Sifarma 2000, a perceber melhor como aconselhar e questionar o utente de forma a conseguir ajudar da melhor forma possível. Foi neste período que também comecei a fazer o atendimento de forma autónoma, mas sempre com uma grande disponibilidade por parte da restante equipa para acompanharem e aconselharem perante qualquer dúvida.

Os primeiros meses do estágio foram também marcados pela grande afluência dos utentes para a realização dos testes antigénio para o SARS-CoV-2. Neste período auxiliei no processo de realização dos testes e na organização do movimento da farmácia de forma que estes fossem conduzidos de forma produtiva.

Os restantes meses seguiram uma certa normalidade e rotina, em que me foquei no processo de atendimento e aconselhamento do utente, de onde retirei as maiores aprendizagens. A localização da farmácia fomentava a uma grande variedade de pessoas, desde os utentes habituais que apenas pretendiam renovar uma receita, até a uma forte afluência de turistas, que apresentavam sempre desafios novos quer no aconselhamento que pretendiam, quer na forma de comunicar, que exigiu desde o início uma grande flexibilidade em compreender os contextos de onde os utentes partiam. Ao longo destes meses acompanhei também o processo da PIM, um processo que fiquei a conhecer intimamente.

1.3. Atividade 1 - Aprofundamento dos conhecimentos acerca do Dextazin e seu mecanismo de ação

Contextualização e objetivo:

Certo dia durante um atendimento foi-me requisitado um produto cujo nome é Dextazin®, utilizado para ajudar na cessação de hábitos tabágicos. Como o tópico de adições e comportamentos de risco é algo que me interessa pessoalmente, e ao reparar que havia um certo desconhecimento da medicação disponível para estes efeitos, da minha parte, decidi fazer uma pesquisa acerca desta molécula e aprofundar o meu conhecimento acerca do medicamento.

Desenvolvimento:

Contextualizando, o Dextazin® é um medicamento não sujeito a receita médica, mas de venda exclusiva em farmácias. A substância ativa é a citisiniclina, que também pode ser chamada de citisina ⁽¹⁾. Este é comercializado na forma de

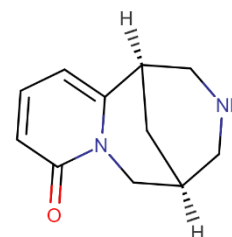


Figura 1 - Estrutura da citisiniclina

comprimidos, cada um com 1,5 mg de citisiniclina e cada embalagem contém 100 comprimidos, que deverão ser tomados segundo uma posologia específica ao longo de 25 dias, que será explícita na seguinte tabela: ⁽¹⁾

Tabela 2 - Posologia do Dextazin®

Dias de tratamento	Dosagem recomendada	Dose diária máxima
Do 1.º ao 3.º dia	1 comprimido a cada 2 horas	6 comprimidos
Do 4.º ao 12.º dia	1 comprimido a cada 2,5 horas	5 comprimidos
Do 13.º ao 16.º dia	1 comprimido a cada 3 horas	4 comprimidos
Do 17.º ao 20.º dia	1 comprimido a cada 5 horas	3 comprimidos
Do 21.º ao 25.º dia	1-2 comprimidos ao dia	Até 2 comprimidos

Compreende-se então que o objetivo é simular o “desmame” da nicotina, a substância aditiva do tabaco.

A citisiniclina tem a capacidade de se ligar aos mesmos recetores que se liga a nicotina, os recetores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 4\text{-}\beta 2$, tendo uma ligeira atividade agonista. Acredita-se que estes recetores sejam os principais responsáveis pelo efeito viciante da nicotina, uma vez que fazem parte dos circuitos neuronais dopaminérgicos,

responsáveis pela sensação de prazer/recompensa e motivação. Esta ligação permite que haja um efeito semelhante ao da nicotina, embora mais fraco. Esta molécula tem uma afinidade maior do que a nicotina para os recetores, sendo, portanto, um competidor da nicotina que lentamente a vai substituindo ⁽²⁾.

Resumindo, o fundamento deste medicamento consiste em simplesmente substituir a nicotina pela citisiniclina no organismo do paciente, enquanto se reduz o consumo de tabaco, e gradualmente reduzir também a quantidade desta ao longo do tempo ⁽²⁾.

Relativamente à segurança deste medicamento, este apresenta uma boa tolerabilidade, verificada em estudos clínicos e experiência no mercado. Apresenta algumas reações adversas nas doses terapêuticas, as principais das quais relacionadas com a exacerbação do aumento do efeito da nicotina. Isto traduz-se em certos efeitos negativos como tonturas, irritabilidade, taquicardia, hipertensão, bem como alguns efeitos adversos no trato gastrointestinal, como a boca seca, diarreia, náusea, alterações no paladar, azia, obstipação, vômitos, entre outros. Também se pode observar alguns efeitos secundários resultantes da cessação do consumo do tabaco, em particular a desaceleração do metabolismo, resultante da paragem de indução da CYP1A2, que antes era estimulada pelos hidrocarbonetos policíclicos presentes no fumo do tabaco. Isto pode resultar numa menor capacidade de metabolizar certos compostos, incluindo fármacos, apesar de geralmente não ter relevância clínica ⁽²⁾.

Concluindo, o Dextazin® é adequado como um medicamento utilizado para ajudar os utentes a extinguir os seus hábitos de consumo de tabaco, na medida em que ajuda a diminuir uma barreira determinante na mudança deste comportamento: os sintomas da abstinência. Dito isto, este só será útil se o utente mudar também os seus hábitos e cessar o consumo do tabaco ⁽²⁾.

1.4. Atividade 2 – Indicações terapêuticas da Ivermectina

Contextualização e objetivo:

Nos meses iniciais do estágio um fármaco em particular foi muito requisitado, a ivermectina. A resposta, da nossa parte, foi sempre negativa, dado que este é um medicamento indicado para uso veterinário. No entanto, a sua elevada procura levou-me a investigar melhor que outras indicações poderia ter e o que justificaria a sua requisição.

A ivermectina é um medicamento antiparasitário usado para tratar uma grande variedade de parasitas. Mais concretamente, é utilizado contra infeções por piolhos, *Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*, entre outros.⁽³⁾

Desenvolvimento:

Faz parte de um grupo de compostos derivado das avermectinas, uma classe de antiparasitários com um espectro de ação muito abrangente e que são muito eficazes na inativação de parasitas. Este conjunto de compostos tem o nome de “avermectinas” porque são produtos da fermentação de uma bactéria, a *Streptomyces avermitilis*. Todas as avermectinas são antiparasitários com uma estrutura molecular particular, bastante complexa, uma vez que são lactonas pentacíclicas. A ivermectina em particular é uma mistura de duas avermectinas, numa proporção de 90-10 %, que são as seguintes: a 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} e a 5-O-dimetil-25-de(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)avermectina A_{1a} (Figura 2) ⁽³⁾.

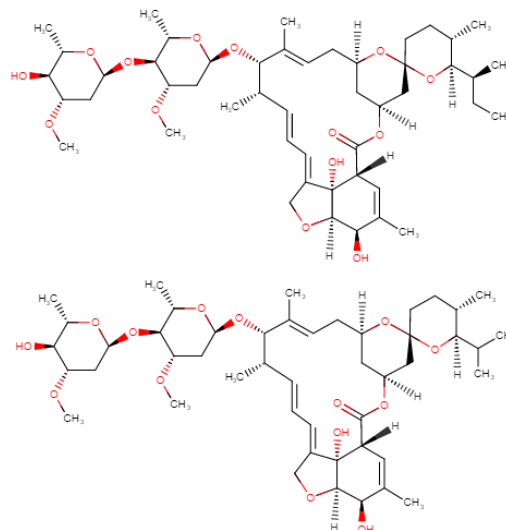


Figura 2 - Estruturas das avermectinas presentes na ivermectina. A de cima corresponde à 5-O-dimetil-22,23-dihidroavermectina A_{1a} e de baixo à 5-O-dimetil-25-de(1-metilpropil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)avermectina A_{1a}. ⁽³⁾

A ivermectina pode ser administrada tanto de forma tópica como oral, de acordo com a necessidade e o tratamento pretendido. Quando é administrada topicamente esta pode ser utilizada para o tratamento de infeções por piolhos e para tratar lesões inflamatórias associadas a rosácea. Na forma oral o seu efeito sistémico tem o objetivo de tratar infeções como a filariose, a strongiloidose e a escabiose ⁽³⁾.

Mecanismo de ação

A ivermectina atua ligando-se aos canais de cloro controlados pelo glutamato, canais iónicos que estão presentes nas células musculares e nervosas de muitos organismos na sua fase larvar, a chamada microfilária. Possui uma grande afinidade e seletividade para estes canais em particular ⁽³⁾.

A ligação deste composto aos canais provoca a abertura dos mesmos, promovendo a entrada do Cl⁻ para dentro da célula, o que leva a hiperpolarização das células e provoca a parálise e morte dos parasitas ⁽³⁾.

A ivermectina também pode atuar como um agonista do ácido γ -aminobutírico, estimulando e desregulando o normal funcionamento dos recetores gabaérgicos. O seu metabolismo é primariamente hepático e a excreção renal ⁽³⁾.

Utilização em Portugal

Em Portugal apenas existe um medicamento aprovado pelo Infarmed que tenha ivermectina na sua composição, o Soolantra, indicado para o tratamento das lesões

inflamatórias da rosácea e comercializado na forma de um creme, para aplicação cutânea nas zonas que forem afetadas ⁽⁴⁾.

Procura do medicamento para outras utilizações

Muitas das questões que nos eram dirigidas na Farmácia Aliança referiam-se à utilização da ivermectina como tratamento para a COVID-19, uma ideia que ganhou popularidade durante o tempo da pandemia. Assim sendo, surgiu-me a questão de a ivermectina ter utilidade contra a COVID-19.

Segundo alguns estudos in-vitro a ivermectina consegue inibir a ação do vírus SARS-CoV-2 através da inibição de certas proteínas do hospedeiro, as importinas α/β -1 nucleares. Além deste mecanismo, a ivermectina pode interferir com o normal funcionamento das proteínas spike do vírus. Contudo, estes efeitos apenas se verificam quando esta é administrada a uma concentração superior a 100 vezes do que é considerado seguro para um ser humano ⁽⁵⁾.

Assim sendo, a posição oficial de diversas organizações de saúde, como o National Institute of Health ⁽⁵⁾, a Food and Drugs Administration ⁽⁶⁾ e o Infarmed ⁽⁷⁾, é de que a ivermectina não é recomendável para o tratamento da COVID-19. Mais concretamente em Portugal, organizações como a Ordem dos Farmacêuticos, alinham-se com esta posição ⁽⁸⁾.

Concluindo, quando é necessário abordar um utente com esta questão, deve-se colocar em evidência a posição oficial das organizações regulamentares, assim como a evidência científica de que há conhecimento e desmistificar a ideia de que este fármaco é adequado à COVID-19, afirmando que apesar de apresentar resultados positivos em certas condições laboratoriais, este não tem um perfil de segurança adequado à sua utilização em seres humanos.

1.5. Atividade 3 - Preparação de medicamentos homeopáticos

Contextualização e desenvolvimento:

A Farmácia Aliança destaca-se de muitas outras farmácias por ter uma posição muito recetiva à utilização de medicamentos homeopáticos para o tratamento de diversas patologias. Nas suas instalações existe um laboratório dedicado à preparação deste tipo de manipulados, que tive a oportunidade de conhecer e perceber o seu funcionamento. Mais concretamente, este laboratório estava destinado à preparação dos grânulos, uma forma comum de medicamento homeopático. Esta atividade surge com o objetivo de expor o conhecimento obtido quando contactei com o laboratório e com os diferentes

processos, não com o objetivo de expor opiniões sobre a eficácia deste tipo de medicação.

Desenvolvimento:

A Homeopatia é uma forma de tratamento baseada no “Princípio da Semelhança” e na diluição sucessiva de substâncias. Segundo os princípios da Homeopatia, a administração dos medicamentos homeopáticos leva o organismo a reagir contra a sua doença. É considerada uma terapia alternativa, que deve sempre ser vista como um tratamento complementar e nunca como uma forma primária de tratamento de certas patologias ⁽⁹⁾. Segundo o Infarmed são considerados medicamentos homeopáticos todos aqueles que se obtêm a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado-Membro ⁽¹⁰⁾.

As ideias centrais da Homeopatia foram criadas pelo médico alemão Samuel Hahnemann, nos anos 1790. Foi ele que criou o chamado “Princípio da Semelhança”, que afirma que uma substância que cause certos sintomas contribui para remover esses mesmos sintomas ⁽⁹⁾.

A preparação dos medicamentos homeopáticos assenta num método de diluições sucessivas, a que se chama “dinamização”, que consiste na diluição e agitação das soluções, sucessivamente. Segundo os princípios homeopáticos, estas sucessivas dinamizações são o que transfere as propriedades dos compostos para a solução, o que lhe atribui as propriedades terapêuticas. Geralmente, o produto final é uma solução hidroalcoólica com uma concentração ínfima do composto inicial ⁽¹¹⁾.

Produção de grânulos

Existem várias formas em que os medicamentos homeopáticos são administrados, sendo que uma das principais é a utilização de grânulos. Estes são pequenas bolas de sacarose, que são adquiridas sem qualquer tipo de composto associado e que mais tarde são impregnadas com as soluções homeopáticas. Os grânulos podem ter diferentes tamanhos, que podem variar entre os 1,3 aos 6 mm ⁽¹¹⁾.

A impregnação destes grânulos é executada em equipamento específico. Os glóbulos são depositados num recipiente, denominado balão, que consiste numa câmara de vidro em que se



Figura 3 - Impregnador de glóbulos ⁽¹²⁾

aplica um movimento rotativo. De seguida, a solução homeopática com que se pretende impregnar os grânulos é aspergida dentro deste recipiente de vidro. A imagem seguinte demonstra um equipamento utilizado para o efeito. Os grânulos são depois retirados e armazenados em recipientes próprios, com a forma de tubos. Geralmente estes carregam cerca de 80 a 85 glóbulos. É nesta forma que são comercializados aos utentes.

1.6. Atividade 4 - Aconselhamento de estratégias de melhoria da qualidade do sono

Contextualização e objetivo:

Uma utente questionou-me e pediu que a aconselhasse no sentido de melhorar a situação da filha, que tinha problemas a adormecer. Perguntou de que formas poderia ajudar nesta situação, e se seria necessário recorrer a suplementação (nomeadamente com a utilização de suplementos de melatonina). Após o atendimento desta utente, em que participaram outros elementos da equipa da farmácia, decidi investigar quais estratégias é que poderiam ser aplicadas de forma prática e que permitem avaliar e melhorar a qualidade do sono, tendo em especial atenção uma abordagem ancorada na Naturopatia.

Desenvolvimento:

O sono é um elemento fundamental do funcionamento normal do nosso organismo, uma vez que é o que nos permite recuperar energias e reforça a criação de emoções positivas. Por isto é um pilar da saúde e da qualidade de vida ⁽¹³⁾.

Para o sono atingir o seu potencial máximo de recuperação devem ser observados hábitos corretos que ajudem a manter uma boa qualidade de sono. Sempre que isto não acontece, começam-se a notar certos sinais negativos que afetam negativamente a vida das pessoas. Os maus hábitos de sono estão associados a sintomas de depressão, ao abuso de álcool e outras drogas, bem como a diminuição do desempenho e produtividade ⁽¹³⁾.

A qualidade do sono pode ser avaliada segundo alguns critérios simples ⁽¹⁴⁾:

- Rapidez ao adormecer: geralmente, se uma pessoa consegue adormecer no espaço de 30 minutos ou menos a partir do momento em que se deita é algo positivo;
- Acordar durante o sono: a frequência com que alguém acorda durante o sono pode informar acerca da qualidade do mesmo. Quantas mais vezes alguém

acorda pior é a qualidade do sono, e quanto mais tempo permanece acordada nesses momentos também (o ideal é serem menos de 20 minutos no total);

- Eficiência do sono: relaciona o tempo que alguém passa na cama com o tempo que dorme. Idealmente, uma pessoa deve estar a dormir 85% do tempo que passa na cama.

Tendo em conta estes critérios pode-se avaliar a qualidade do sono de alguém e permitem perceber e definir quais estratégias poderiam ser mais eficientes para corrigir estes hábitos.

A Ordem dos Psicólogos redigiu uma compilação de diferentes medidas que ajudam a criar bons hábitos de descanso e a manter uma qualidade de sono adequada ⁽¹³⁾:

- A primeira é definir o sono como uma prioridade, ou seja, valorizar uma rotina consistente de sono e adaptar as restantes atividades do dia de maneira a deixar espaço suficiente para dormir bem.
- Uma outra medida é ter cuidados em manter um bom espaço para dormir. Isto envolve maximizar o conforto disponível na hora de dormir, como ter um colchão confortável e manter o quarto a uma temperatura adequada, que seja um pouco inferior à temperatura corporal. Além disso, este espaço deve ser utilizado apenas para dormir – a cama não deve ser utilizada para fazer refeições, trabalhar, ver televisão ou usar o telemóvel.
- Mais concretamente em relação aos horários deve ser mantida a consistência quanto à hora de deitar e de acordar, contemplando que um adulto, em média, deve ter cerca de 7 a 9 horas de sono por noite. Assim, estas horas devem ser bem definidas e devem também contemplar um período, antes da pessoa se deitar, para relaxar com alguma atividade como ler ou meditar.
- Também é recomendado praticar exercício físico diariamente, mesmo que seja leve, como uma caminhada.
- Além destas medidas, a exposição solar também é importante, uma vez que estamos biologicamente adaptados para os nossos níveis de energia acompanharem os níveis de luz solar. A exposição à luz de manhã, ao levantar do sol, ajuda a despertar e a exposição de luz ao final do dia quanto a luminosidade começa a diminuir provoca a produção e libertação natural da melatonina, que induz a sensação de sonolência. A manutenção destes ritmos circadianos é uma estratégia altamente eficiente.
- Finalmente, caso haja dificuldades ao adormecer, deve-se levantar da cama e focar a atenção numa atividade relaxante e pouco exigente. Isto ajuda a reforçar

a noção de que a cama existe apenas para dormir, e a desassociar o sentimento de ansiedade de querer dormir e ser incapaz de o fazer.

Implementando estas estratégias deverá haver uma melhoria da qualidade do sono, atendendo que as mudanças de comportamentos nunca são instantâneas e que estes devem ser hábitos consistentes. Contudo, por vezes também há a requisição, por parte dos utentes, de certos tipos de suplementos (ou até medicação, como ansiolíticos e sedativos) para corrigir e regular o ciclo do sono. Estes suplementos, geralmente contendo melatonina, devem ser utilizados apenas em situações específicas, como quando alguém faz uma viagem e fica sujeito a um horário diferente (jet lag), utentes com distúrbios de sono particulares e diagnosticados e em casos de ansiedades pré ou pós-cirurgia ⁽¹⁵⁾.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

2.1. Projeto 1 – Análise do perfil de segurança do alprazolam e suas interações

Introdução

A Farmácia Aliança possui um protocolo de Preparação Individualizada da Medicação juntamente com uma grande quantidade de lares e centros de idosos espalhados pelo país. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de contactar com o processo e notei que era receitada uma grande quantidade de medicamentos do foro psicológico, especialmente benzodiazepinas. Assim sendo, decidi investigar mais particularmente acerca de uma delas, o alprazolam, que é uma das mais administradas num dos lares em particular. Com esta revisão da literatura o objetivo é estudar as noções que existem sobre as interações alprazolam.

Alprazolam

O alprazolam é uma triazolobenzodiazepina administrado com o principal objetivo de diminuir a ansiedade em pacientes adultos. Pode também ser utilizado para o tratamento do pânico e agorafobia. Além disso, por vezes é utilizado off-label para o tratamento de insónias, síndrome pré-menstrual e depressão ⁽¹⁶⁾.

Em Portugal existem 19 medicamentos diferentes contendo alprazolam na dosagem de 1 mg.

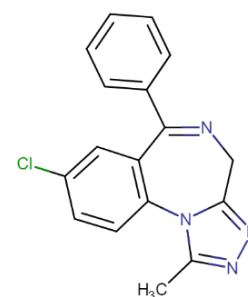


Figura 4 - Estrutura do Alprazolam ⁽¹⁶⁾

Mecanismo de ação

O alprazolam tem a capacidade de se ligar aos recetores do ácido γ -aminobutírico do tipo-A da superfamília de transportadores iónicos pentaméricos (PLGIC). Estes transportadores são transmembranares e estão presentes numa diversidade grande de organismos. A sua função é permitir a passagem de certos iões pela membrana, permitindo regular a polarização da membrana. Nos seres humanos em particular a sua principal função é na neurotransmissão, estando presentes em diferentes tipos de neurónios espalhados pelo corpo humano. As suas disfunções podem estar implicadas numa grande variedade de doenças, desde o Alzheimer à doença de Parkinson, até certas dependências, como a dependência do tabaco e do álcool ⁽¹⁶⁾.

O funcionamento normal deste tipo de recetores começa com a ligação da molécula de uma molécula de GABA, ativando o canal e permitindo a passagem de iões Cl⁻ para o interior da célula. A acumulação de cargas negativas na fenda sináptica leva a uma hiperpolarização, provocando uma resposta inibitória. Este local de ligação, localizado entre as subunidades $\alpha 1$ e $\gamma 2$, permite também que o alprazolam se ligue, estabilizando

a molécula e abrindo o poro, provocando igualmente a hiperpolarização, como se observa na figura 5. A inibição da propagação do sinal sináptico é o que provoca os efeitos ansiolíticos da molécula em questão ⁽¹⁶⁾.

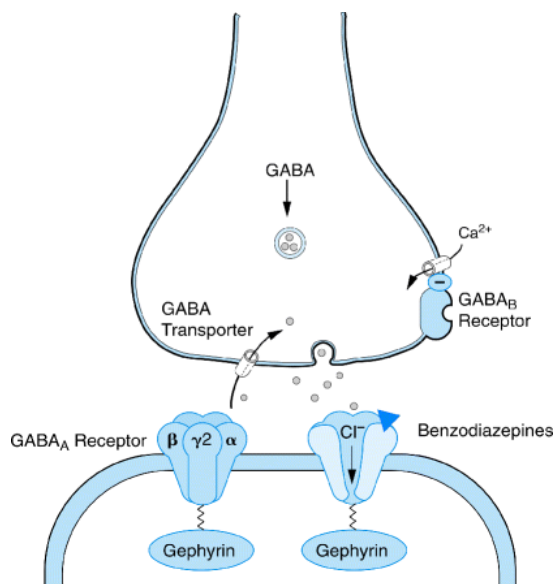


Figura 5 - Mecanismo de ação das benzodiazepinas ⁽¹⁶⁾

Farmacocinética

O alprazolam é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal quando é administrado por via oral, sendo que esta é a principal via de administração deste fármaco. Relativamente ao seu volume de distribuição, apresenta valores na ordem dos 0,8-1,3 L/kg² e a sua distribuição para o cérebro é fácil, tendo em conta que este consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) sem problemas ⁽¹⁶⁾.

O seu metabolismo consiste na oxidação por diversas enzimas da família do Citocromo P450, mais especificamente as seguintes enzimas: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 e CYP2C9. Contudo, a maior parte do metabolismo é realizado pelas CYP3A. Os principais metabolitos do Alprazolam resultantes da ação destas enzimas são: o 4-hidroxi-alprazolam, que possui 20% da afinidade do fármaco original; o alfa-hidroxi-alprazolam, que tem 66% da afinidade; a benzofenona resultante, que possui menos de 1% da afinidade original. De seguida está um esquema representativo destes caminhos metabólicos:

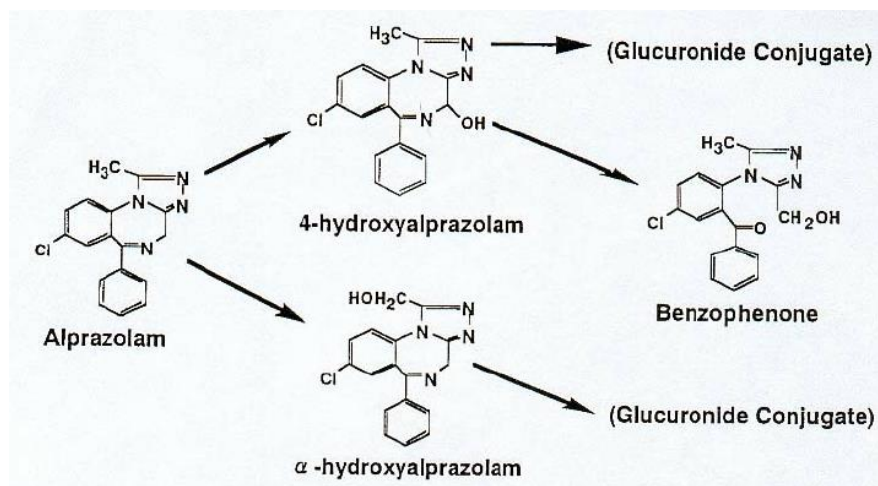


Figura 6 - Metabolismo do Alprazolam ⁽¹⁶⁾

A eliminação do alprazolam é feita principalmente através da urina. Como a metabolização deste não é muito extensa então a maior parte da eliminação é feita na forma da molécula de Alprazolam, não dos seus metabolitos. Da dose administrada uma percentagem menor que 10% é excretada na forma de 4-hidroxyalprazolam e alfa-hidroxyalprazolam ⁽¹⁶⁾.

O tempo de semi-vida do alprazolam é, para indivíduos saudáveis, de 11,2 horas, em média. Para indivíduos idosos é de 16,3 horas, enquanto que para a população com obesidade é de 21,8 horas (relembrar que o alprazolam é lipofílico e que a gordura facilita o seu armazenamento) ⁽¹⁶⁾.

Relativamente à toxicidade do alprazolam, esta está principalmente associada a um exacerbamento dos efeitos depressores do SNC normais do fármaco. Pode induzir sono, confusão, diminuir a coordenação motora, juntamente com uma redução dos reflexos e induzir coma e até morte. Se for administrado ao mesmo tempo que há a ingestão de álcool, então estes efeitos são ainda mais potenciados. Nestes casos os pacientes deverão ser monitorizados, mantendo sob observação a sua respiração, a pulsação e a pressão arterial ⁽¹⁶⁾.

Interações do alprazolam

No que toca a interações o alprazolam é relativamente seguro. Contudo, alguns mecanismos básicos devem ser tidos em conta que podem afetar o seu funcionamento normal, como por exemplo outros medicamentos com mecanismo de ação que potenciem o efeito do alprazolam ou outros fármacos que afetem as enzimas que lidam com o seu metabolismo ⁽¹⁶⁾.

Em particular, existem fármacos com capacidades psicoativas que muitas vezes são administrados em conjunto e que podem levar a alterações no funcionamento do Alprazolam.

Fluoxetina

A fluoxetina é um fármaco antidepressivo de 2ª geração e um dos principais inibidores seletivos da recaptação da serotonina. É utilizada para tratar a depressão, bulimia, distúrbio obsessivo compulsivo, reações de pânico e outros. Foi aprovada nos E.U.A. em 1987, pela FDA e atualmente é um dos fármacos mais utilizados para tratar a depressão ⁽¹⁸⁾.

A fluoxetina atua bloqueando o transportador de recaptação da serotonina na fenda sináptica, resultando num aumento da concentração de serotonina (5-HT) ⁽¹⁸⁾.

Relativamente ao seu metabolismo, esta é transformada em norfluoxetina pelas enzimas do Citocromo P450, sendo que as principais envolvidas no metabolismo de fase 1 são as CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4 ⁽¹⁸⁾.

Interação com o alprazolam

O alprazolam e a fluoxetina são dois fármacos passíveis de serem recomendados a pessoas que sofram de sintomas de ansiedade e depressão. Em Portugal, é uma realidade que o consumo de psicofármacos é superior ao da média europeia, pelo que se torna importante confrontar estas realidades. Além disso, devido a este consumo elevado, possíveis interações entre fármacos são passíveis de ser encontradas, como é no caso destes dois fármacos ⁽¹⁹⁾.

Os efeitos da administração concomitante de fluoxetina e alprazolam foram estudados num estudo com 80 indivíduos do sexo masculino. Os indivíduos foram separados em 4 grupos, cada um sujeito a um regime específico de tratamento. O primeiro grupo seria sujeito a uma toma de 1 mg de alprazolam quatro vezes por dia. O segundo grupo tomou uma dose de 60 mg de Fluoxetina todas as manhãs. O terceiro grupo fez uma toma combinada de Alprazolam e Fluoxetina, na mesma posologia que os grupos anteriores fizeram. O quarto grupo, por sua vez, tomou um placebo, 4 vezes por dia ⁽¹⁹⁾.

Os 80 participantes no estudo concluíram o tratamento sem grandes eventos adversos a acontecerem. A média das concentrações plasmáticas de alprazolam foram representadas no seguinte gráfico:

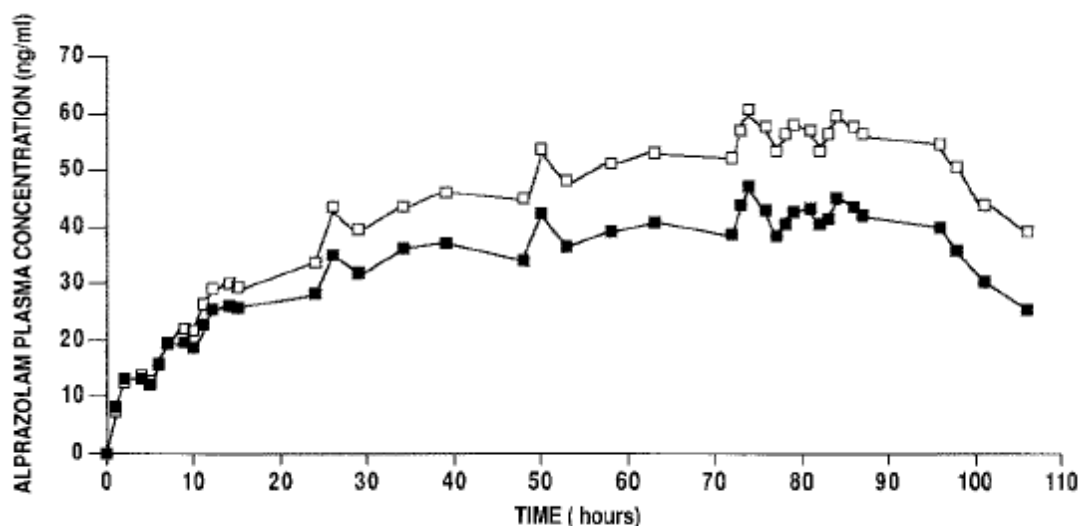


Figura 7 - Curvas de médias de concentração/tempo para o Alprazolam após a administração de múltiplas doses orais de comprimidos de Alprazolam com ou sem Fluoxetina em 40 voluntários saudáveis. • Alprazolam – 1 mg 4 vezes por dia durante 4 dias; [] Alprazolam - 1 mg 4 vezes por dia e Fluoxetina - 60 mg todas as manhãs durante 4 dias⁽¹⁹⁾

Foram observadas diferenças consideráveis nas concentrações plasmáticas, a partir do momento em que se passaram 12 horas desde a primeira toma concomitante de Alprazolam e Fluoxetina. No estudo em questão demonstrou-se que a performance psicomotora piorou quando existia a toma concomitante de alprazolam com fluoxetina, que se justificava precisamente com um aumento da concentração de Alprazolam no organismo dos indivíduos. Foi também avaliada a performance em testes DSST e CSSUIT, em que se verificou uma semelhante diminuição na capacidade cognitiva⁽¹⁹⁾.

Mecanismo de interação

A fluoxetina tem a capacidade de inibir a enzima CYP3A4. Esta é uma das principais da família do Citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo do alprazolam. Quando a CYP3A4 é inibida o alprazolam é metabolizado menos extensamente e permanece mais tempo no organismo do paciente⁽¹⁹⁾.

Assim sendo, deste estudo concluiu-se que a toma comum destes dois fármacos resulta num aumento da concentração de alprazolam em cerca de 30%. Isto não resulta em alterações significativas no humor e nível de sedação dos pacientes, mas altera negativamente as capacidades psicomotoras dos mesmos, podendo ter significância clínica por causa deste efeito⁽¹⁹⁾.

No Resumo das Características do medicamento, está explícito que a fluoxetina é um dos fármacos com que se deve ter especial precaução⁽¹⁷⁾.

Atenolol

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo utilizado para ajudar a controlar a hipertensão e a angina de peito crónica. Também é utilizado graças à sua capacidade de prevenir sequelas em pacientes que já sofreram de um enfarte do miocárdio ⁽²⁰⁾.

Este é um dos fármacos mais utilizados como agente preventivo de problemas cardiovasculares em pacientes com hipertensão, mas há a possibilidade da sua ação não estar diretamente relacionada com a diminuição da mortalidade em pacientes que sofram de um enfarte do miocárdio ⁽²¹⁾.

Para além das indicações referidas, o atenolol por vezes é utilizado com propósitos off-label diferentes, nomeadamente para o controlo da fibrilação cardiovascular, para o controlo da taquicardia supraventricular, para o controlo de arritmias cardíacas ventriculares, entre outros. Também é utilizado para o tratamento de enxaquecas e para ajudar a minimizar os sintomas da abstinência do álcool ⁽²⁰⁾.

Mecanismo de ação

O atenolol é um fármaco seletivo para o tecido cardíaco, uma vez que possui uma afinidade muito maior para os recetores adrenérgicos β_1 do que para os recetores β_2 (aproximadamente 26 vezes maior). A sua ação baseia-se na capacidade de se ligar a estes recetores, provocando efeitos antagonistas através do aumento da libertação da norepinefrina do sistema nervoso periférico. Isto impede este sistema de provocar o aumento do ritmo cardíaco, o aumento da condutividade elétrica e da contratilidade do tecido muscular. Estas alterações na ação do miocárdio levam a um menor output de sangue, o que produz um efeito imediato de contração dos vasos sanguíneos de forma a manter a pressão sanguínea, ou seja, existe um mecanismo compensador da resistência vascular periférica. Contudo, com o uso a longo-prazo, o organismo adapta-se de forma que a pressão sanguínea diminui. De forma paralela, esta ação sobre o coração também diminui a carência de oxigénio, permitindo que este possa ser distribuído mais facilmente por outras zonas do organismo, incluindo áreas afetadas por circulação diminuída devido à aterosclerose. Isto leva a uma diminuição dos sintomas da angina de peito e potencialmente ajuda à recuperação do tecido cardíaco após a ocorrência de um enfarte ⁽²⁰⁾.

Este fármaco também produz efeitos a nível do SNC, apesar de serem diminuídos, devido à maior dificuldade em atravessar a barreira hemato-encefálica. Quando é administrado, pode levar à sensação de fadiga, depressão geral do SNC e até distúrbios de sono como aumentar a ocorrência de pesadelos e insónias. Os mecanismos de ação

em particular não foram completamente esclarecidos, mas os efeitos são considerados de importância clínica ⁽²²⁾.

Relativamente à sua toxicidade, o atenolol é um composto relativamente seguro. É primariamente metabolizado no fígado por hidroxilação, sendo também metabolizado por glucuronidação numa proporção inferior ⁽²²⁾.

Interação com o alprazolam

O atenolol foi estudado *in vivo* com o objetivo de perceber se possui a capacidade de interagir com o alprazolam, num estudo publicado em 2013. Este estudo foi realizado com ratinhos e apresentou uma possibilidade terapêutica útil entre os dois fármacos. Ao todo utilizaram-se 70 ratinhos, aos quais foi administrado alprazolam, escitalopram e atenolol. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de ansiedade dos ratinhos e tentar perceber se a combinação de fármacos afetaria de alguma forma os dois, algo que foi avaliado com base em dois testes: o teste do labirinto em cruz elevado e o teste de natação forçada ⁽²³⁾.

No final do estudo, observou-se que o comportamento dos ratinhos durante a realização dos testes era compatível com um padrão de comportamentos de menor ansiedade, comparativamente com os testes que haviam sido realizados no início do período de tratamento. Assim sendo, os autores deste estudo concluem que existe um mecanismo de interação entre estes fármacos, não completamente esclarecido, mas que ajuda a potenciar a resposta antidepressiva e ansiolítica. Este poderá ser um efeito que traduzido à escala do ser humano poderá levar à melhoria dos pacientes que estejam num estado depressivo ⁽²³⁾.

Digoxina

A digoxina é um fármaco cardioglicosídeo utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca moderada a baixa, assim como para o controlo da resposta ventricular na fibrilação atrial crónica, uma condição caracterizada por um ritmo cardíaco irregular e mais rápido do que o normal. Dos fármacos indicados para o tratamento de problemas cardíacos é um dos mais antigos e mais utilizados e provém da planta *Digitalis purpurea*, sendo precisamente por causa disso que tanto este como fármacos da mesma família são designados de digitálicos. Uma vez que a insuficiência cardíaca é uma das principais indicações, é muitas vezes administrada juntamente com diuréticos e com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ⁽²⁴⁾.

Mecanismo de ação

A digoxina possui propriedades inotrópicas positivas e cronotrópicas negativas. Por outras palavras, isto significa que tem a capacidade de aumentar a força do batimento cardíaco e diminuir o ritmo. A inotropia é indicada para os casos de insuficiência cardíaca, ao passo que a diminuição do ritmo cardíaco ajuda a contrariar a fibrilação atrial.⁽⁹⁾ Estas propriedades farmacológicas estão comprovadamente associadas a um aumento da capacidade física dos pacientes sob terapia com base em digoxina, para além de haver uma diminuição na hospitalização⁽²⁵⁾.

Relativamente aos mecanismos em concreto, estes têm origem a partir da inibição reversível da Na^+/K^+ ATPase, que tem a função de controlar diretamente as concentrações de sódio e potássio, assim como controlar indiretamente as concentrações de cálcio. Então, quando esta enzima é inibida, as concentrações de cálcio no interior das células do músculo cardíaco aumentam, o que se traduz num aumento da força contrátil do coração – efeito inotrópico positivo. Para além disto, também estimula o sistema nervoso parassimpático, a partir da sua interação com as células do nervo vago. É esta ação que leva à diminuição do ritmo cardíaco⁽²⁴⁾.

No que toca à sua toxicidade, esta está principalmente relacionada com a administração de doses superiores ao indicado, que podem levar a sintomas como náuseas, vômitos, alterações visuais e arritmia. Certas alterações no metabolismo decorrentes de fatores como a idade avançada, o baixo peso corporal e o funcionamento renal alterado podem também contribuir para este efeito⁽²⁴⁾.

Interação com o alprazolam

As formas de interação entre o alprazolam e a digoxina ainda não foram completamente esclarecidas, mas um caso clínico de 1984 trouxe em evidência as consequências desta possível interação, quando uma mulher de 72 começou a evidenciar sintomas como “pressão na cabeça”, desconforto gastrointestinal e fadiga⁽²⁶⁾.

Este caso clínico levou a uma investigação, que foi realizada anos mais tarde, com o objetivo de esclarecer se a administração concomitante de alprazolam e digoxina provocava algum efeito fisiológico relevante. Este estudo, publicado em 1993, foi realizado no total com 12 pacientes. Todos estes pacientes aderiam a um esquema terapêutico de 0,25 mg de digoxina diariamente, de forma crónica e, divididos em dois grupos, foi-lhes administrado 1 mg e 0,5 mg de alprazolam respetivamente. Em cada um dos grupos 3 dos pacientes tinham mais de 65 anos e os restantes 3 tinham menos de 65 anos, algo que foi propositadamente planeado de forma a confirmar se este tipo de interação poderia ser dependente da idade⁽²⁷⁾.

Os resultados obtidos revelaram que a concentração sérica de digoxina estava aumentada nos pacientes mais idosos que ao mesmo tempo estivessem a seguir uma

terapêutica de 1 mg de alprazolam, comprovando que um paciente que tome digoxina deve ser monitorizado mais cuidadosamente caso se acrescente alprazolam à medicação regular. O mecanismo que justifica esta interação não foi ainda completamente esclarecido, mas os autores do estudo postularam a hipótese de que poderá ser a clearance renal da digoxina, que é diminuída quando os dois fatores (a toma de alprazolam e a idade avançada) estão presentes ⁽²⁶⁾. Também se mostrou que este aumento da concentração de digoxina é dependente da dose, uma vez que se verificou um aumento maior com as doses de 1 mg de alprazolam do que com as de 0,5 mg.

Esta é uma interação com relevância clínica, uma vez que o aumento da concentração de digoxina sérica é substancial, podendo, em alguns casos, levar ao dobro da concentração normal ⁽²⁶⁾.

Cetoconazol

O cetoconazol é um antifúngico de espectro largo, principalmente indicado para o tratamento da dermatite seborreica e infeções fúngicas da pele. Trata-se de um imidazol, que pode ser também utilizado para a prevenção de uma variedade de infeções. O seu funcionamento está relacionado com a síntese de ergosterol, uma molécula que nos organismos fúngicos assume funções semelhantes às do colesterol no ser humano, ou seja, a manutenção da fluidez da membrana lipídica ⁽²⁸⁾.

Mecanismo de ação

O cetoconazol é classificado como uma agente fungistático, que causa o impedimento do crescimento nas células fúngicas. O mecanismo de ação deste fármaco passa pela sua interação com a enzima 14- α -esterol desmetilase. Esta trata-se de uma enzima da família do citocromo P450, que no organismo fúngico é necessária para a transformação do lanosterol em ergosterol. A inibição da síntese desta molécula leva a um colapso da membrana lipídica, aumentando a permeabilidade celular. Além disto, este bloqueio dos processos metabólicos regulares também leva à acumulação de metabolitos tóxicos. ⁽¹³⁾ No que toca à sua toxicidade, este pode causar danos no fígado se for administrada uma dose superior à indicada, podendo também ser acompanhado de anorexia, fadiga, náuseas e icterícia ⁽²⁸⁾.

Interação com o alprazolam

O mecanismo de interação entre os dois fármacos é bem conhecido e estudado, e está relacionado intimamente com a capacidade do cetoconazol de inibir as enzimas da família do citocromo P450.

Num estudo publicado em 2016 estudou-se a extensão do impacto da ação do cetoconazol no metabolismo de dois fármacos: o alprazolam e o midazolam. Este ensaio foi realizado com um grupo de voluntários do sexo masculino, saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e os 38 anos. No total, este grupo compreendia 16 elementos ⁽²⁹⁾.

No final do estudo observou-se que a administração concomitante de alprazolam e cetoconazol levava a um aumento grande da sua concentração sérica. No caso em particular do estudo, em que foram administradas doses de 0,5 mg de alprazolam e 200 mg de cetoconazol num dos grupos, observou-se um aumento de 2,86 vezes na área sob a curva ⁽²⁹⁾.

Assim sendo, podemos concluir que esta é uma interação que poderá levar a um aumento considerável da concentração de alprazolam, podendo afetar a sua ação no paciente que estiver a seguir um protocolo terapêutico com este fármaco para efeitos antidepressivos.

Conclusão

O alprazolam, apesar de ser um fármaco que não tem uma variedade grande de mecanismos de interação com outros fármacos, deve ser utilizado com alguma precaução em casos particulares, uma vez que existem algumas interações particulares que podem alterar o resultado final de uma terapêutica com este composto. Deve ser depositada especial atenção quando os utentes fazem parte de uma faixa etária mais debilitada, e onde se verificam regularmente casos de polimedicação. Além disso, a frequência com que certos tipos de medicação são prescritos dá origem à necessidade de evidenciar interações como a que acontece entre o alprazolam e a fluoxetina ou a digoxina, uma vez que estes são fármacos de prescrição comum para os utentes de idades mais avançadas.

Este tema foi objeto de uma formação interna realizada na Farmácia Aliança, cuja apresentação será incluída como anexo neste relatório.

2.2. Projeto 2 – O desenvolvimento atual da contraceção hormonal masculina

Introdução

Ao primeiro impacto, a discussão acerca de novos métodos de contraceção em desenvolvimento pode parecer pouco valiosa, dado que a tendência em países desenvolvidos é a das populações diminuírem gradualmente, com o decréscimo observado da natalidade. Contudo, a introdução de métodos contraceptivos mais seguros e eficazes não está diretamente relacionada com a diminuição da natalidade, que decorre geralmente graças à melhoria das condições económica – como por exemplo, no início da Revolução Industrial. A contraceção permite um maior controlo da população e um maior grau de segurança no planeamento familiar ⁽³⁰⁾.

Cerca de 40 a 45% de todos os casos de gravidez no mundo são casos inesperados e não planeados ⁽³⁰⁾. Este tipo de gravidez geralmente traduz-se em complicações que podem afetar tanto a mãe como o filho, durante todos os estágios da gravidez, para além de todos os encargos económicos, uma vez que grande parte das intervenções médicas necessárias são mais exigentes. Ao longo das últimas décadas uma grande variedade de métodos contraceptivos tem sido desenvolvida para o sexo feminino, que estão associados a taxas de insucesso inferiores a 1% (quando a utilização é feita corretamente) ⁽³¹⁾. Os efeitos secundários mais comuns da contraceção hormonal feminina são a menstruação irregular, a diminuição da libido, o aumento do peso, podendo até ocorrer alguns efeitos secundários mais graves como a possibilidade de tromboembolismos. Ainda assim, a responsabilidade da contraceção ainda assenta muito nas mulheres, especialmente porque o desenvolvimento de uma gravidez ou até a interrupção de uma gravidez representa um risco de saúde elevado para uma mulher. Contudo, existem muitos casos em que estes métodos contraceptivos não são bem tolerados ou até são contraindicados por razões médicas, o que acaba por limitar gravemente as opções de contraceção. Apesar das opções que existem e do investimento público em educação sexual, a percentagem de gravidezes não planeadas manteve-se estagnada ao longo dos últimos 20 anos ⁽³⁰⁾.

Neste sentido, a exploração de outras possibilidades que ajudem a repartir a responsabilidade da contraceção pelos indivíduos do sexo masculino é uma possibilidade cada vez mais realista, uma vez pode gerar um grande impacto no campo da fertilidade. Existem métodos contraceptivos indicados para os homens, mas estes têm as suas limitações e são em menor número do que os que existem para o sexo feminino. Consistem principalmente no uso do preservativo e na vasectomia. O preservativo, apesar de ser eficaz na proteção contra doenças sexualmente transmissíveis, tende a ter uma taxa de sucesso insuficiente no que toca à prevenção da gravidez, podendo

chegar aos valores de 13% de gravidezes não planeadas, com uso regular, em alguns países desenvolvidos, como os Estados Unidos ⁽³²⁾. A vasectomia, por outro lado, é um método invasivo e dispendioso, que por vezes não é completamente reversível, apesar de ter uma taxa de sucesso na ordem dos 99%. Em suma, nenhum dos dois métodos é ideal para a maioria dos utilizadores.

Atualmente, apenas cerca de 16% dos métodos contraceptivos são direcionados para o sexo masculino ⁽³³⁾. Um inquérito internacional realizado em 4 continentes revelou que uma percentagem de 44 a 86% dos homens utilizaria métodos de contraceção alternativos se estes fossem disponibilizados, o que mostra uma grande disponibilidade e abertura da população masculina novas possibilidades ⁽³⁴⁾.

Apesar de ainda não existirem produtos introduzidos no mercado, os métodos contraceptivos hormonais direcionados para a população masculina têm sido extensamente investigados ao longo das passadas décadas e um movimento crescente de procura por estes tem começado a surgir.

A fisiologia reprodutiva do sexo masculino

Os mecanismos hormonais que regulam a reprodução do sexo masculino assentam no eixo hipotálamo-hipófise-testículos, que funciona como um exemplo clássico de um mecanismo de feedback negativo ⁽³⁶⁾.

O ciclo começa com a libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que é produzida no hipotálamo e é segregada em pulsos. Como indicado no nome, esta provoca a libertação de gonadotrofinas, que incluem a hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH), que são ambas libertadas pelo glóbulo anterior da hipófise (também designada adeno-hipófise). Estas são transportadas até aos testículos e aqui estimulam as células de Sertoli e de Leydig, que levam à produção de testosterona e à maturação dos espermatozóides ⁽³⁶⁾.

A testosterona circula pelo organismo e exerce os seus efeitos ao ligar-se aos recetores androgénicos. Pode ligar-se também aos recetores androgénicos presentes no hipotálamo e na adeno-hipófise, fechando aqui o ciclo e concretizando o loop de feedback negativo ⁽³⁶⁾.

Os contraceptivos hormonais masculinos funcionam através da interrupção deste ciclo. Da mesma forma que a testosterona funciona, estes ligam-se aos recetores androgénicos presentes no organismo, mantendo os efeitos fisiológicos normais da testosterona, como a manutenção da massa muscular e conservando a libido. Além disto, bloqueiam a libertação futura de GnRH, FSH e LH, provocando como consequência a interrupção do processo de espermatogénese nos seus estágios finais ⁽³⁶⁾. A incorporação de progestina nos regimes terapêuticos também provoca uma

inibição mais rápida da libertação de FSH e LH ⁽³⁷⁾ e pode também ter efeitos inibitórios diretos nos testículos ⁽³⁸⁾. Na figura 8 podemos ver uma esquematização deste mecanismo, assim como funcionam os métodos de contraceção hormonal.

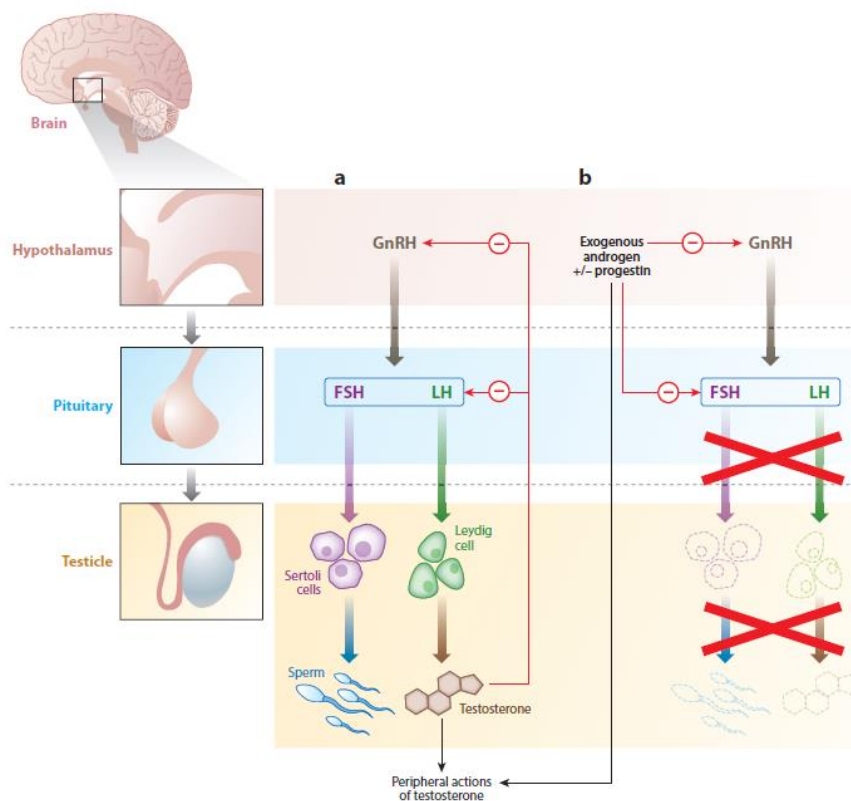


Figura 8 - O eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Na linha a) observa-se o funcionamento natural do sistema reprodutor masculino. Na linha b) observa-se a forma como atuam os métodos contraceptivos hormonais, que simulam o feedback negativo efetuado pela testosterona endógena. ⁽³⁶⁾

Métodos contraceptivos baseados na testosterona

Os ensaios mais recentes com a contraceção hormonal masculina apontam para a utilização de doses equivalentes às concentrações saudáveis de testosterona aumentadas por uma progestina. Tal como acontece no processo de desenvolvimento normal de cada fármaco, o objetivo inicial é avaliar a segurança e tolerabilidade dos compostos, sendo o passo seguinte avaliar a sua eficácia. No caso da contraceção masculina, a eficácia avalia-se primariamente averiguando se existe supressão de gonadotrofinas e uma diminuição da concentração de espermatozoides, e só então é que se realizam ensaios avaliando a probabilidade de acontecer a gravidez num casal ⁽³⁶⁾.

Dois estudos principais estudaram o potencial da contraceção hormonal masculina através da administração de doses superiores às concentrações naturais de testosterona ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Estes estudos demonstraram que este tipo de regime terapêutico era viável como método contraceptivo, mostrando que havia uma diminuição impactante na quantidade de espermatozoides presentes no esperma após a ejaculação, com

concentrações inferiores a 1 milhão de espermatozoides por mililitro, sendo que a concentração normal é de 15 a 200 milhões/ml. Estes estudos também demonstraram que com este tipo de concentração se consegue a infertilidade, provando que não é necessário atingir condições de azoospermia – concentração nula de espermatozoides - para o tratamento ser eficaz.

Contudo, estes estudos verificaram alguns efeitos secundários decorrentes da concentração anormal de testosterona no organismo, como por exemplo o surgimento de acne e eritrocitose. De forma a contornar estes efeitos a administração de progestina começou a ser efetuada, o que permitia uma redução na quantidade total de testosterona para produzir resultados ⁽³⁹⁾.

Estudos que levaram a cabo este esquema terapêutico combinado de testosterona exógena e progestina demonstraram que uma supressão de FSH e LH que levasse a concentrações inferiores a 1 IU/L pode corresponder a uma eficácia contraceptiva superior a 95% ⁽³⁶⁾.

Os principais regimes terapêuticos baseados na administração de testosterona exógena avaliados clinicamente até ao momento são o enantato de testosterona, o buciclato de testosterona, o undecanoato de testosterona, os implantes de testosterona a 19-nortesterona e a 7 α -metil-19-nortesterona.

Enantato de testosterona

O primeiro estudo sobre a eficácia dos métodos de contraceção hormonais para o sexo masculino foi conduzido com enantato de testosterona, em 1990, organizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Este estudo exigiu 10 centros espalhados por 4 continentes. Administrou-se aos participantes 200 mg de enantato de testosterona, por injeção intramuscular. Destes, 170 indivíduos, cerca de 70% de todos os participantes, demonstraram azoospermia após 6 meses de tratamento, tendo passado depois para a segunda fase do estudo em que durante um ano mantiveram relações naturais em casal. Desta fase apenas resultou uma gravidez. Assim sendo, apesar da eficácia ter sido grande nesta segunda fase do estudo, não foi possível averiguar a verdadeira eficácia do enantato, uma vez que apenas os participantes que atingiram a azoospermia é que foram avaliados nestas circunstâncias ⁽⁴⁰⁾.

No sentido de avaliar a eficácia contraceptiva mesmo que não se atingisse a azoospermia, um segundo estudo foi realizado em 1996, também pela OMS. Este estudo envolveu 357 casais ao todo. Aqui demonstrou-se novamente que atingir um estado de azoospermia era o mais eficaz para a contraceção. Também se concluiu que para concentrações de espermatozoides inferiores a 3 milhões/mL de esperma, a eficácia de contraceção era superior à utilização de um preservativo. Este foi o caso

para 98% dos indivíduos que participaram. Contudo, também se demonstrou que se a concentração de espermatozoides fosse superior a 3 milhões/mL a eficácia seria ainda inferior à do preservativo ⁽⁴¹⁾.

Estes primeiros ensaios foram úteis na medida em que provaram a eficácia destas formulações enquanto métodos de contraceção, mas possuíam algumas limitações, nomeadamente a necessidade de um protocolo ser conduzido durante vários meses, ou até 1 ano, para se observarem descidas consideráveis na concentração de espermatozoides. Além disso, a forma de administração intra-muscular, que deveria ser feita semanalmente, não seria adequada para o público em geral ⁽³⁵⁾.

Buciclato de testosterona

O buciclato de testosterona apresentou uma vantagem considerável em relação ao enantato, na medida em que o seu tempo de semi-vida é bastante superior. O primeiro tem uma semi-vida de 29,5 dias e o segundo de apenas 4,5 dias ⁽⁴²⁾. Logo a partir deste facto conseguimos perceber que este composto pode ser administrado em intervalos de tempo muito superiores ao enantato, uma vantagem considerável no protocolo de administração intra-muscular.

Um estudo publicado em 1995 demonstrou que este composto conseguiria levar à azoospermia em 3 de 8 participantes, com uma única dose de 1,200 mg de buciclato ⁽⁴³⁾. Contudo, apesar das possibilidades promissoras, este nunca chegou a ser muito explorado pela indústria farmacêutica, uma vez que era demasiado dispendioso de trabalhar ⁽⁴²⁾.

Undecanoato de testosterona

Inicialmente, o undecanoato de testosterona foi criado com o objetivo de ser uma formulação passível de ser administrada oralmente. Este foi estudado num estudo publicado em 1978, mas não obteve muito sucesso, uma vez que este não atingia doses elevadas o suficiente para produzir um efeito fisiológico. Neste estudo os participantes eram submetidos a uma dose diária de 240 mg por um período de 12 semanas. A falta de efeitos contraceptivos provavelmente deve-se à semi-vida do undecanoato, que mesmo com uma posologia repartida por 4 vezes ao dia, não conseguia atingir concentrações suficientes para suprimir os efeitos das gonadotrofinas ⁽⁴⁴⁾.

Contudo, o undecanoato não foi apenas investigado na Europa, e na China ele foi estudado como uma formulação injetável. Neste país ele chega a ser utilizado como regime terapêutico para tratar o hipogonadismo e tem sido estudado como contraceptivo ⁽³⁵⁾.

Nestes ensaios clínicos realizados na China este composto chegou a ser mais promissor. O undecanoato foi administrado em intervalos de 4 semanas, intra-muscularmente. No total o estudo envolveu um grupo de 32 indivíduos saudáveis do sexo masculino de idades compreendidas entre os 25 e os 45 anos. Estes foram divididos em dois grupos, um que foi submetido a uma dose de 500 mg, outro submetido a uma dose de 1000 mg e outro que foi submetido a um placebo. O grupo de 1000 mg conseguiu atingir a azoospermia em todos os participantes. Além disso, também se atingiu azoospermia ou oligospermia em 95% dos participantes em que apenas administraram 500 mg ⁽⁴⁵⁾.

No sentido de avaliar a eficácia real, um outro estudo foi realizado na China, publicado em 2003, que envolvia a participação de 308 casais. Neste grupo, todos os indivíduos tinham concentrações saudáveis de espermatozoides, assim como níveis hormonais dentro do esperado. O estudo foi conduzido ao longo de 2 anos e 2 semanas. O primeiro ano dividiu-se em metades, sendo que a primeira consistiu na fase de supressão e a segunda na fase de avaliação da eficácia. Durante a fase de supressão houve administração de 1000 mg de undecanoato de testosterona, seguida de administrações mensais de 500 mg, até a obtenção de um estado de azoospermia ou oligospermia severa. No final de todo o processo não ocorreram gravidezes com homens que evidenciassem uma contagem de espermatozoides correspondente a azoospermia ou oligospermia ⁽⁴⁶⁾.

Em geral, o undecanoato de testosterona demonstrou a possibilidade de ser eficaz ao longo de períodos muito maiores do que o enantoato, havendo estudos que comprovaram a ocorrência de azoospermia em regimes de 1000 mg de 6 em 6 semanas ⁽⁴⁶⁾ e de 8 em 8 semanas ⁽⁴⁷⁾.

Implantes de testosterona

Os implantes de testosterona são uma formulação já utilizada para o tratamento do hipogonadismo em alguns países. Estes permitem uma contínua libertação de testosterona, que mantém as concentrações no organismo relativamente estáveis, ao contrário das habituais formulações administradas por injeção intramuscular, que levam a grandes diferenças de concentração ⁽⁴⁸⁾.

Um estudo publicado em 2000 demonstrou que os implantes de testosterona podiam atingir níveis de eficácia semelhantes aos ensaios clínicos conhecidos realizados com um regime baseado no enantato de testosterona, através da colocação de um implante de testosterona, a cada 3 meses, com uma dose de 800 a 1200 mg. Além disto, esta forma de administração não levou a reações secundárias muito acentuadas, o que demonstrou ser promissora ⁽⁴⁸⁾.

Apesar dos implantes possuírem uma desvantagem grande a nível do conforto da utilização, graças ao facto de ser necessário um pequeno procedimento cirúrgico para serem colocados no organismo, estes são viáveis para o público em geral porque geralmente também estão associados a um preço mais económico ⁽³⁵⁾.

19-Nortesterona

A molécula 19-nortesterona, também designada por nandrolona, foi uma molécula que surgiu como promissora graças a propriedades de longa ação que já se conheciam por razões paralelas, principalmente pelo seu uso enquanto esteroide anabolizante na década de 60 ⁽³⁵⁾.

A possibilidade de ser utilizada como um método anticoncecional foi averiguada num estudo publicado em 1985. Aqui conseguiu-se verificar que este composto administrado num intervalo de 3 em 3 semanas conseguiria colocar os participantes em azoospermia, em condições semelhantes aos ensaios clínicos praticados com o enantato de testosterona. Verificou-se uma grande vantagem, que é a possibilidade de praticar um regime mais distribuído pelo tempo, mais fácil de aderir pelos participantes ⁽⁴⁹⁾.

Contudo, o consenso científico em torno deste composto foi de que não deveria ser utilizado por desconhecimento dos seus efeitos a longo prazo, apesar de não ter apresentado sinais de efeitos adversos relevantes. Por ser uma molécula sintética, não era claro se a longo prazo poderia criar efeitos indesejáveis. A grande utilização desta molécula em contextos desportivos, como um composto de aumento de performance ou esteroide anabolizante não aumentou a abertura em ser investigada daí para a frente por causa da falta de estudos clínicos nestes contextos ⁽³⁵⁾.

7 α -Metil-19-nortesterona (MENT)

A MENT é uma molécula sintética, cuja estrutura molecular permite ações paralelas às androgénicas, graças à sua capacidade de se ligar ao recetor do estrogénio. Isto permite-lhe ter funções protetoras do funcionamento normal do metabolismo dos ossos e não estimular excessivamente a próstata, uma vez que não sofre a reação de redução na posição 5 α ⁽⁵⁰⁾.

Esta foi estudada em ensaios clínicos, especificamente em formulações baseadas em implantes de libertação contínua, mas apresentou dificuldades em manter uma concentração estável. Apesar de promissora, por causa de apresentar esta falha foi abandonada enquanto uma possibilidade terapêutica, mas levou à síntese de outras moléculas baseadas na sua estrutura ⁽³⁶⁾.

Dificuldades no desenvolvimento da contraceção hormonal

Apesar da abordagem baseada em androgénios se ter mostrado eficaz em diversos estudos clínicos, houve várias razões que condicionaram a forma como estes tratamentos foram desenvolvidos e que justificam o porquê de atualmente ainda não existirem formas terapêuticas adequadas para introdução no mercado. As principais dificuldades encontradas até agora são as seguintes:

- Efeitos secundários à terapêutica baseada em hormonas;
- Variações na supressão da espermatogénese baseadas no perfil racial/genético das populações;
- Longos períodos de tempo de espera para o efeito ser notável;
- Efeito de “ressalto” na espermatogénese;
- Falta de financiamento e de aceitação pela população.

Efeitos secundários

Tal como acontece com a contraceção hormonal feminina, estes tipos de métodos terapêuticos originam efeitos secundários característicos, que se tentaram contrariar com a administração de outros compostos como a progestina. Além disso, como não têm sido estudados à grande escala, torna-se difícil perceber qual será a opinião pública acerca dos efeitos secundários, assim como perceber quais é que seriam toleráveis pelas entidades reguladoras.

No que toca aos efeitos em si, decorrem principalmente quando se atingem concentrações suprafisiológicas de testosterona. Muitos são já conhecidos, principalmente aqueles que se manifestam num curto espaço de tempo, mas pela falta de estudos a longo prazo é difícil de perceber se estes métodos teriam efeitos mais impactantes quando fossem postos em prática ao longo de anos. Existem, em particular, preocupações relativamente ao sistema cardiovascular e à possibilidade de induzirem certas formas de cancro ⁽³⁶⁾.

Uma análise sistémica averiguou a ocorrência de diferentes tipos de efeitos secundários em diferentes ensaios clínicos, utilizando as concentrações de contraceção, e compilou as seguintes taxas de ocorrência de efeitos adversos frequentes: ⁽⁵¹⁾

- Dores – 4 a 23%;
- Acne – 7 a 46%;
- Aumento de peso – 4 a 24%;
- Mudanças de humor – 1 a 24%;
- Alterações na libido – 4 a 42%;
- Mudanças de comportamento – 1 a 6%;
- Fadiga – 2 a 8%.

Um outro fator de incerteza são as potenciais alterações no metabolismo normal do organismo que podem ocorrer das mudanças hormonais e que podem afetar o metabolismo lipídico, a pressão arterial, o armazenamento de gordura, síntese de massa muscular e até massa óssea. Esta incerteza associada ao facto de que os homens não sofrem diretamente as consequências de saúde de uma gravidez indesejada levam a que a relação risco/benefício não seja tão clara como no caso do sexo feminino⁽³⁶⁾.

Variações na supressão da espermatogénese em função do perfil genético

A realização de ensaios clínicos por várias nações do mundo revelou algumas diferenças na eficácia da supressão da espermatogénese, de acordo com a população que estivesse a participar no estudo. Em particular nos estudos coordenados pela OMS, foi observado que a espermatogénese era facilmente suprimida nas populações asiáticas, podendo chegar a taxas de azoospermia de 90 a 100% dos participantes, ao passo que nas populações caucasianas estas apenas atingiam a ordem dos 40-70%⁽⁴¹⁾. A causa deste fenómeno é desconhecida, mas pode derivar de fatores como a histomorfometria dos testículos, concentrações de testosterona e metabolismo da mesma, polimorfismo dos recetores androgénicos e diferenças no efeito de supressão das gonadotrofinas⁽³⁶⁾.

Este fator ainda não foi estudado em grande pormenor, sendo necessário realizar-se estudos em populações de descendência latina e africana para observar se se verificam diferenças⁽³⁶⁾.

Longos períodos de espera para observação de resultados

Como foi observável nos ensaios clínicos discutidos, a supressão da espermatogénese exigia sempre um longo período de vários meses para atingir a azoospermia, sendo geralmente necessário um mínimo de 6 a 8 semanas para resultados observáveis. Durante estes períodos, seria necessário que o casal não tivesse relações sexuais ou que utilizasse outros métodos de proteção. Além disso, este “período de latência” é também verificável durante a fase de recuperação em que as concentrações de espermatozoides lentamente voltam ao normal⁽³⁶⁾.

Estes longos períodos de espera tornam o método pouco atrativo para alguns casais, especialmente associados com os outros fatores que tornam a prática pouco atrativa, como a necessidade de injeções intramusculares em algumas formulações e a ocorrência de efeitos secundários.

Efeito de “ressalto” da espermatogénese

O efeito de “ressalto” é um fenómeno que se verificou numa pequena quantidade de participantes nos ensaios clínicos que já foram realizados, que consiste numa subida na concentração de espermatozoides após se iniciar o tratamento hormonal, o que seria o efeito contrário ao esperado. É um acontecimento raro, que ocorre em cerca de 1,4 a 2,2% dos participantes, mas que é suficientemente grande para comprometer a eficácia da contraceção ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

A causa deste efeito não é conhecida, mas especula-se que possa estar relacionada com a capacidade de alguns indivíduos de prosseguirem com a espermatogénese mesmo com quantidades muito reduzidas de gonadotrofinas ⁽³⁶⁾. Contudo, ainda é um fenómeno muito pouco esclarecido pela Ciência e necessita de mais investigação. No que toca aos casos específicos destes indivíduos que não respondem tão facilmente aos mecanismos hormonais, têm-se explorado outras formas de terapia contracetiva.

Falta de financiamento e aceitação pela população

Atualmente a investigação no campo da contraceção hormonal masculina não tem sido muito desenvolvida, possivelmente por uma falta de interesse/disponibilidade por parte da Indústria Farmacêutica, assim como a dificuldade na regulamentação por parte das entidades reguladoras.

Além disso, as informações recolhidas das próprias populações tornam difícil o reconhecimento de um interesse genuíno nestas formas terapêuticas ou não, dado que grande parte dos estudos realizados nesta área utilizam participantes que se voluntariam para tal e que geralmente já possuem um interesse pessoal para o fazerem, tornando difícil averiguar se na população em geral existe também esta vontade. Já foram realizados inquéritos a nível mundial dos quais se obtiveram opiniões positivas acerca destes métodos contracetivos ⁽³⁴⁾, mas não existe uma garantia de que tal representaria numa adesão à terapêutica ou se os vários fatores negativos, como as formas de administração invasivas e a falta de conhecimento dos efeitos a longo-prazo, iriam impedir os utentes de aderirem.

Outras formas de contraceção hormonal não baseadas em androgénios

Numa tentativa de contornar algumas das falhas apresentadas pelas típicas terapêuticas com base em androgénios, foram desenvolvidas outras soluções, nomeadamente os antagonistas GnRH. Estes são úteis particularmente nos casos de indivíduos que não consigam obter uma resposta adequada com apenas a administração dos androgénios, como é o caso daqueles que sofrem do efeito de “ressalto”.

Vários compostos já foram investigados, mas ainda não obtiveram resultados muito construtivos e constituem uma área a ser trabalhada. Um exemplo poderá ser um composto apelidado Nal-Glu, que foi investigado em ensaios clínicos juntamente com enantato de testosterona, mas não apresentou uma eficácia suficientemente boa para ser considerado viável ⁽⁵²⁾. Para além disto, a sua administração foi realizada diariamente por injeção cutânea, o que constitui um ponto negativo.

Outro composto estudado foi o Cetorelix, combinado com a 19-nortesterona. Este provou ser eficaz a suprimir a espermatogénese, mas o seu elevado custo e a possibilidade de induzir reações anafiláticas a alguns participantes levou a que fosse descartado enquanto possibilidade.

Em suma, no que toca aos antagonistas GnRH, a investigação conduzida ainda não levou a frutos relevantes, mas pensa-se que estes têm um potencial valor se forem utilizados estrategicamente no início de um período de tratamento para suprimir logo à partida os efeitos das gonadotrofinas, provocando a azoospermia, e de seguida esta condição ser mantida com um regime de administração de testosterona ⁽³⁵⁾.

Conclusão

O desenvolvimento dos métodos contraceptivos hormonais masculinos é uma área em crescimento e com boas bases científicas que justificam que continuem a ser investigados. As informações obtidas até agora permitem saber que é eficaz, reversível e bem tolerada pela maioria dos homens. Além disso, de acordo com o que se pode afirmar, a população em geral está recetiva e afirma que se tivesse a oportunidade consideraria a prática destes métodos. Além disso, as atitudes da sociedade em relação às responsabilidades familiares dos dois sexos evoluem para uma dinâmica repartida de forma igual, pelo que a necessidade de maior variedade de métodos contraceptivos para os homens começa a aumentar.

De futuro, os desenvolvimentos ocorrem principalmente no sentido de estudar os efeitos a longo-prazo e melhorar a forma de administração, de maneira a conseguir obter um método mais confortável e prático. Existem inclusivamente duas moléculas em particular que se mostram particularmente promissoras enquanto formação oral, que poderão ser ou levar à concretização da “pílula masculina”. Estas são o undecanoato de dimetandrolona (DMAU) e o 17β-dodecilcarbonato de 11β-metil-19-nortesterona (11β-MNTDC). Ambas têm sido desenvolvidas com este fim em mente e encontram-se nas fases iniciais de desenvolvimento.

2.3. Projeto 3 - Análise da composição do suplemento Stilnoite® e eficácia dos seus componentes

Introdução

A indústria dos suplementos é muito procurada no sentido de corrigir certos distúrbios para os quais a toma de medicamentos se torna uma medida por vezes excessiva. No caso em particular do sono, existe uma grande variedade de suplementos com o objetivo de ajudar a corrigir distúrbios do sono.

Este projeto surge com o propósito de analisar a composição de um suplemento em particular, o Stilnoite®, por ser um dos mais requisitados na Farmácia Aliança, que existe com o objetivo de melhorar a qualidade do sono e corrigir distúrbios e perceber se os ingredientes utilizados, nas doses em que estão na formulação do mesmo, possuem evidência científica que justifique a sua utilização ou não.

Insónia

A insónia é definida como a dificuldade em adormecer, uma condição comum que pode ter diferentes níveis de duração, desde aguda (com uma duração inferior a 4 semanas) ou crónica (com duração superior a 4 semanas). As insónias podem ocorrer por distúrbios nos hábitos de sono, mas também podem ser uma condição que decorre de doenças mentais ou físicas ⁽⁸⁹⁾. Em Portugal, cerca de 28% da população com idade superior aos 18 anos sofre de insónias pelo menos 3 vezes por semana, uma observação que tende a aumentar com a idade ⁽⁸⁹⁾.

Descrição do suplemento

O suplemento Stilnoite® é comercializado como o “Nº1 na Europa e em Portugal”, segundo a página oficial do suplemento, ⁽⁹⁰⁾ sendo um suplemento comum nas farmácias para auxiliar a corrigir distúrbios de sono. Este suplemento é composto por 3 extratos de plantas, por melatonina e por vitamina B6 (as respetivas quantidades podem ser observadas na figura 2). As plantas utilizadas são a *Passiflora incarnata*, a *Eschscholzia californica* e a *Melissa officinalis*.



Figura 10 - Embalagem do suplemento Stilnoite® ⁽⁹⁰⁾

COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL		
	1 comprimido	VRN*
Extrato de Passiflora Equivalente a planta seca	340 mg 2000 mg	
Melatonina	1 mg	
Extrato de Papoila de Califórnia Equivalente a planta seca	8,4 mg 25,2 mg	
Extrato de folhas de Melissa Equivalente a planta seca	81 mg 675 mg	
Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina)	0,42 mg	30%

* Valores de Referência de Nutrientes

Figura 9 - Composição do suplemento Stilnoite® ⁽⁹⁰⁾

Extrato de *Passiflora incarnata*

A *Passiflora incarnata* é uma planta nativa da América do Sul, Austrália e do sudeste da Ásia, que é muito cultivada para a sua utilização enquanto matéria-prima para uso farmacêutico ⁽⁵³⁾. As partes aéreas da planta podem ser utilizadas para fins terapêuticos, bem como as suas flores e os frutos, que têm propriedades anti-helmínticas, antiespasmódicas e ansiolíticas. A flor-da-paixão também é utilizada para o tratamento de queimaduras, diarreia, dismenorreia, hemorroides, em distúrbios neuróticos, insónias, entre outros ⁽⁵⁴⁾.



Figura 11 - Flor da planta *Passiflora incarnata*

A composição química desta planta é variada e podem ser encontrados alcalóides, compostos fenólicos, flavonóides e glicosídeos cianogénicos ⁽⁵⁵⁾. Os principais fitoquímicos encontrados são flavonóides, como a apigenina ou a luteolina e glicósidos flavonóides, como a vitexina e a orientina ⁽⁵³⁾⁽⁵⁵⁾.

A *Passiflora incarnata* pode ser utilizada para aliviar os sintomas de stress ⁽⁵⁵⁾. Múltiplos benefícios desta planta já foram confirmados em estudos científicos. Um estudo que foi conduzido em ratinhos revelou que o consumo da *Passiflora* ao longo de grandes períodos de tempo permitia diminuir os níveis de stress, o que levava a um aumento da motivação para agir e melhorava a atividade motora ⁽⁵⁶⁾. Além disto, também já foram comprovados efeitos benéficos da *Passiflora* na melhoria da memória ⁽⁵⁷⁾. Para o objetivo concreto do tratamento das insónias, a *P. incarnata* pode ter efeitos positivos, graças ao seu efeito sedativo ⁽⁵⁸⁾.

Uma análise sistemática conduzida com base em 9 estudos (ensaio clínicos) diferentes analisou as possibilidades terapêuticas desta planta no tratamento de desordens neurológicas como a ansiedade, em situações em que os pacientes iriam ser submetidos a uma operação, como uma cirurgia ou uma operação dentária. Em alguns estudos também se avaliou o efeito na qualidade do sono dos pacientes e na performance cognitiva. Na maioria destes estudos os pacientes eram saudáveis, com a exceção de um deles, em que os pacientes tinham sido diagnosticados com ansiedade ⁽⁵⁴⁾. Nos estudos a administração era feita de diferentes formas, como comprimidos, xarope ou gotas e nesta análise concluiu-se que a *P. incarnata* possuía propriedades sedativas.

Mecanismo de ação da *Passiflora incarnata*

Atualmente o mecanismo de ação dos compostos presentes nesta planta ainda não estão completamente esclarecidos. Pensa-se que este passa por influenciar o sistema

dos GABAérgico, uma vez que a desregulação deste está implicada na maioria dos distúrbios neuropsiquiátricos. Os efeitos *in vitro* da *P. incarnata* neste conjunto de neurotransmissores já foram estudados, chegando à conclusão que esta inibe o uptake de [3H]-GABA em sinaptossomas de ratos. Entre outros mecanismos de modulação, específicos dos neurotransmissores estudados nos ratos, demonstrou-se que os a *P. incarnata* consegue atuar como um antagonista dos recetores GABA B ⁽⁵⁹⁾.

Assim sendo, esta planta tem um forte potencial terapêutico para aliviar sintomas de doenças neurológicas como a ansiedade, tendo um papel comprovadamente importante a induzir um estado de relaxamento. Segundo esta análise sistemática, os efeitos ansiolíticos são até comparáveis a certos fármacos, como o oxazepam e o midazolam, nas doses estudadas.

Passiflora incarnata no tratamento da insónia

A ansiedade é um dos fatores que está positivamente relacionado com o surgimento de distúrbios de sono ⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾. Como a *P. incarnata* tem uma forte capacidade ansiolítica, estudou-se o efeito desta planta na qualidade subjetiva do sono, para avaliar a sua eficácia no tratamento de insónias ⁽⁶⁰⁾. No estudo participaram 41 indivíduos saudáveis, de idades compreendidas entre os 18 e os 35 anos, de ambos os sexos. A *P. incarnata* era administrada sobre a forma de infusão, preparada a partir de uma quantidade de 2 g de folhas, caules, flores e sementes secas. Os participantes foram divididos em dois grupos e num deles administrou-se um placebo, que correspondia a um preparado de 2 g de salsa.

Os métodos de monitorização da qualidade do sono eram tanto autónomos e subjetivos como ensaios objetivos. Os participantes utilizaram um “diário” em que registaram dados importantes ao início e ao final do dia. Além disso, os participantes eram também monitorizados por polissonografia. Um outro fator que foi estudado foi o nível de ansiedade de cada um dos participantes, através da resposta a um questionário.

Os resultados do estudo revelaram que a *P. incarnata* produziu uma melhoria subjetiva da qualidade do sono dos participantes, mas que não se mostrou eficaz na melhoria dos parâmetros registados na polissonografia. As razões apresentadas para tal assentam na dose reduzida de 2000 mg, quando o mais indicado seria o triplo, quando se trata de uma infusão ⁽⁶³⁾. Uma outra razão apresentada seria a falta de sensibilidade dos testes de polissonografia para detetar variações relevantes em pacientes relativamente saudáveis. Contudo, foi concluído que este estudo apresentava resultados suficientes no sentido de demonstrar que esta planta poderia ter resultados positivos no tratamento da insónia.

Assim sendo, pode-se afirmar que existem indícios de que *P. incarnata* presente neste suplemento poderá ser útil para a regularização do sono, mas que na dose em que está presente (340 mg de extrato, o que é equivalente a cerca de 2000 mg de preparado de partes da planta seca) pode ser insuficiente por si só.

Melatonina

A melatonina é uma hormona endógena, derivada do triptofano, que ajuda a regular o ciclo do sono. Trata-se de uma amina que pode ser encontrada em animais, plantas e até microorganismos. Esta hormona é produzida na glândula pineal, uma pequena glândula com o tamanho de um grão de arroz localizada no centro do nosso cérebro ⁽⁶⁴⁾.

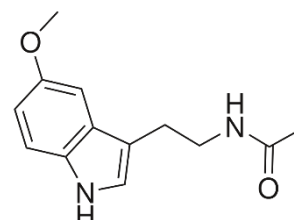


Figura 12 - Estrutura química da melatonina

A produção e secreção da melatonina segue um ciclo determinado, em que aumenta com a escuridão e diminui com a exposição a luz. Biologicamente este ciclo está adaptado para acompanhar os níveis de luz dependentes do sol, sendo um mecanismo muito desregulado graças às luzes a que somos expostos no dia-a-dia. A melatonina possui efeitos específicos, como provocar a diminuição da temperatura corporal e aumentar a sensação de sono. Paralelamente, também possui outros efeitos importantes para a saúde e bem-estar do ser humano, como a regulação do humor e é importante para os processos de aprendizagem, formação de memórias, para a capacidade imunológica e para a fertilidade. Para além disto, também é um forte anti-oxidante. Grande parte das suas ações são mediadas através da ligação a recetores de melatonina ⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾.

O mecanismo de ação da melatonina consiste na ligação desta molécula aos recetores de melatonina 1 e 2 (ML1 e ML2). Estes recetores estão distribuídos de formas diferentes por todo o organismo, sendo que os recetores ML1 estão particularmente distribuídos por zonas do sistema nervoso central, como o hipotálamo, a glândula pituitária anterior, no córtex, na substância nigra, entre outros. Estes são os principais responsáveis pelos seus efeitos na regulação do sono, por exemplo na sua ação do hipotálamo, que é o principal regulador dos ciclos circadianos. A melatonina, ligando-se ao recetor ML1, provoca uma inibição da enzima adenil ciclase, o que provoca o aumento de cAMP dentro da célula. ⁽⁶⁵⁾

No que toca à sua toxicidade, a melatonina não possui efeitos secundários relevantes quando é administrada pela via oral, dentro de doses que não ultrapassem as concentrações normais fisiológicas. Alguns efeitos secundários como sonolência diurna, dores de cabeça e tonturas tendem a acontecer na mesma frequência quando se trata da toma de um placebo. Contudo, alguns efeitos secundários foram reportados, como é

o caso de sintomas depressivos temporários, tremores, ansiedade, cólicas abdominais, irritabilidade, a redução na capacidade de estar alerta, confusão, náuseas, vômitos e hipotensão, contudo a frequência com que acontecem não é preocupante ⁽⁶⁴⁾.

Uso terapêutico da melatonina

No sentido de avaliar o potencial terapêutico da melatonina, uma equipa de investigadores publicou em 2020, no *Journal of Neurology*, uma meta-análise que avaliou os resultados de 23 estudos diferentes. Nesta meta-análise enquadraram-se a qualidade do sono segundo o PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) e concluiu-se que a suplementação com melatonina levava a uma melhoria significativa da qualidade do sono, em participantes com uma variedade de distúrbios do sono. Algo que poderá ter condicionado a qualidade do estudo foi alguma heterogeneidade entre os participantes dos diferentes estudos, que em alguns casos eram participantes perfeitamente saudáveis e noutros não. Numa análise mais detalhada dos diferentes subgrupos, notou-se que nos grupos com pacientes que tinham doenças respiratórias, doenças metabólicas e distúrbios de sono a melatonina tinha um efeito positivo, enquanto que os grupos que continham participantes com doenças mentais, doenças neurodegenerativas ou outras condições como cancro da mama, enxaquecas, cirrose, síndrome do intestino irritável ou danos cerebrais não mostravam um efeito positivo da melatonina ⁽⁶⁵⁾.

Outra observação que foi feita nesta meta-análise é que a melatonina poderia ser particularmente útil quando utilizada por populações mais envelhecidas ⁽⁶⁵⁾. Isto porque, à medida que o ser humano envelhece, os níveis de melatonina diminuem e este grupo demográfico poderá sofrer uma maior incidência de distúrbios de sono ⁽⁶⁶⁾.

Numa outra meta-análise, realizada em 2017, concluiu-se que a melatonina também era eficaz quando utilizada em grupos específicos de pacientes com insónias, ajudando a diminuir o tempo que os participantes demoravam a adormecer. Esta análise também demonstrou que a melatonina pode ser eficaz em pacientes invisuais ⁽⁶⁷⁾.

Em que doses é eficaz a melatonina?

Uma outra equipa de investigadores realizou uma meta-análise para perceber em que doses é que a melatonina é mais eficaz para o tratamento de distúrbios de sono. Para tal, analisaram 16 estudos diferentes, com um foco especial nas populações de idade mais avançada, particularmente com idades superiores aos 55 anos. Isto porque, tal como foi referido anteriormente, à medida que o ser humano envelhece, a quantidade de melatonina endógena diminui, o que leva a desregulações nos ciclos circadianos que

podem contribuir para o aparecimento de distúrbios no sono⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾ e distúrbios cognitivos⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾.

A concentração de melatonina no organismo varia ao longo do dia, mas atinge um máximo no período noturno, em que poderá chegar ao 60 pg/ml, que na fase diurna podem reduzir-se até valores menores que 10 pg/ml⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾. Assim sendo, as doses eficazes devem induzir uma resposta equivalente a estes valores. Nesta análise, notou-se que os níveis de melatonina aumentavam muito facilmente com a administração de melatonina exógena, tanto que uma pequena dose de 0,5 mg poderia ser suficiente para uma resposta relevante. Na verdade, doses ainda mais baixas, na ordem dos 0,3 mg, podemos observar a produção de níveis de melatonina no sangue superiores aos fisiológicos, em jovens adultos⁽⁶⁸⁾.

A facilidade com que os níveis fisiológicos de melatonina variam revelou que para doses mais elevadas, os efeitos poderiam ser prejudiciais, na medida em que as concentrações plasmáticas não se reduzem o suficiente durante a noite, continuando elevadas nos dias seguintes. Isto traduziu-se no aparecimento de efeitos secundários indesejáveis, como sonolência e uma dificuldade em sentir-se desperto ao acordar⁽⁶⁸⁾. Em suma, este estudo concluiu que uma dosagem geral eficaz era impossível de determinar, uma vez que existe uma grande variabilidade entre sujeitos, que nas populações mais jovens pode resultar em efeitos adversos, por terem níveis de melatonina naturalmente mais elevados. Assim, a suplementação com melatonina deve ser realizada com doses baixas, em formulações de rápida libertação, que podem variar desde os 0,3 mg até 1 ou 2 mg. Idealmente, a toma desta dose deve ser 1 hora antes da hora da pessoa se deitar, para simular as condições naturais⁽⁶⁸⁾. Podemos então afirmar que a dose encontrada no suplemento Stilnoite® é adequada.

Extrato de *Eschscholzia californica*

A planta *E. californica* é uma espécie de planta de flor, originária dos Estados Unidos da América e México, da família Papaveraceae. É uma planta perene e anual que cresce até aproximadamente 30 cm de altura. A partir das suas partes aéreas pode-se produzir um extrato, que é utilizado para atenuar sintomas leves de ansiedade e para ajudar a induzir um estado de relaxamento positivo para o sono. Na sua composição possui uma grande variedade de alcalóides, que poderão ser os responsáveis pelas suas propriedades farmacológicas⁽⁷⁵⁾. Existe especificamente um, a californidina, que possui efeitos ansiolíticos e antidepressivos comprovados⁽⁷⁶⁾.



Figura 13 - Flor da *Eschscholzia californica*

As propriedades sedativas e ansiolíticas da *E. californica* já foram estudadas e provadas em ensaios pré-clínicos. Em particular, esta planta foi estudada pela European Medicines Agency, que emitiu um parecer acerca da sua utilização. Segundo este parecer, a papoila-da-califórnia já é utilizada em alguns países da Europa, como a França e a Espanha, na forma de cápsulas duras. A sua comercialização no mercado destes dois países em particular remonta aos anos 80, em que a utilização se focava precisamente no tratamento de condições neurológicas como a ansiedade e para ajudar a regular distúrbios de sono ⁽⁷⁵⁾.

Neste comunicado da EMA, enumeram-se algumas das ações farmacológicas concretas da *E. californica*, que consistem na redução da motilidade espontânea e o prolongamento do sono induzido por pentobarbital em ratinhos, bem como a prevenção de espasmos induzidos por BaCl₂, em amostra de jejuno isolado ⁽⁷⁵⁾.

Esta planta já foi estudada *in vitro*, e o consenso científico em torno do seu mecanismo de ação, que ainda não foi completamente esclarecido, é de que alguns compostos desta planta possuem ação ao nível dos recetores GABA, possuindo um mecanismo de ação semelhante às benzodiazepinas ⁽⁷⁷⁾. Dois dos alcalóides principais responsáveis pela ação farmacológica desta planta foram identificados como sendo a californidina, referida anteriormente, e a eschscholtzina.

Um estudo clínico publicado em 2019 analisou a capacidade de duas plantas, a *E. californica* e a *Valeriana officinalis*, de produzir um efeito positivo no tratamento de condições de ansiedade e distúrbios de sono. As duas plantas foram administradas na forma de comprimidos, com uma composição feita a partir de 80 mg de extrato seco de *E. californica* e 32 mg de extrato de *V. officinalis*, que eram tomados no máximo 4 vezes por dia. No total, 26 participantes completaram o estudo e estes deveriam registar diversos parâmetros referentes à qualidade do seu sono e ao seu nível de ansiedade, durante 4 semanas em que tomavam a formulação ⁽⁷⁸⁾.

No final, este estudo demonstrou que estas plantas representavam um benefício para os participantes, uma vez que se traduziram numa diminuição de 30% na frequência de casos de insónia, segundo a escala “Insomnia Severity Index”. Além disto, os participantes também tiveram menos dificuldade em manter o sono e havia uma menor probabilidade destes acordarem mais cedo do que seria indicado. Ao todo, a duração do tempo de sono aumentou em cerca de 36 minutos, desde a primeira para a quarta semana de tratamento. No final do tratamento, a eficiência do sono era de 85%, algo que é considerado normal para a maioria das pessoas. Além disto, notou-se uma diminuição de 25% do número de acordares noturnos ⁽⁷⁸⁾.

Para além dos resultados positivos obtidos nos parâmetros do sono, demonstrou-se que esta formulação também tinha efeitos positivos nos sintomas de ansiedade. Estes

parâmetros foram avaliados segundo o método da “Escala de Hamilton”. A média dos resultados diminuiu cerca de 50%, apenas após um mês de uso. Nestes resultados em particular, considerou-se que o extrato de valeriana tinha um efeito de destaque, uma vez que os efeitos terapêuticos desta planta estão mais bem estudados e documentados do que no caso da papoila-da-califórnia ⁽⁷⁸⁾.

Contudo, este estudo também apresentou algumas limitações, nomeadamente a falta de um grupo com a toma de um placebo. Este é um fator que limita a qualidade do estudo, uma vez que se torna impossível relacionar os efeitos positivos com uma verdadeira capacidade terapêutica ou apenas com uma alteração psicológica dos próprios participantes. Apesar disto, por existir outras fontes de informação que comprovam as propriedades destas duas plantas, pode-se que há a possibilidade de serem uma opção terapêutica em casos de ansiedade e distúrbios de sono leves.

Em conclusão, a *E. californica* é uma planta que possui as propriedades desejadas, mas que pode não estar doseada de forma adequada, ou seja, a quantidade de extrato presente é demasiado baixa para ter um efeito terapêutico considerável, que deveria ser de 80 mg de extrato, ao invés de 8,4 mg.

Extrato de *Melissa officinalis*

A *Melissa officinalis*, em português tratada como a erva-cidreira, é uma planta da família Lamiaceae, utilizada em medicina tradicional. Na medicina tradicional, acredita-se que esta planta tem propriedades protetoras do SNC, do sistema cardiovascular, respiratório e que ainda tem a capacidade de ajudar no tratamento de diversas condições, como é o caso dos distúrbios do sono. É uma planta muito utilizada na Europa por estas propriedades, tendo inclusivamente sido referenciada por Dioscórides, um médico grego, a quem se atribui o título de “Pai da Farmacognosia”. Esta planta está presente em várias farmacopeias, tais como a Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia Erval Britânica e a Farmacopeia Erval Iraniana ⁽⁷⁹⁾.



Figura 14 - *Melissa officinalis*

Atualmente, o consenso científico é que esta planta possui capacidades farmacológicas importantes, como a capacidade de ser antioxidante, hipoglicemiante, hipolipidémica, antimicrobial, antidepressora, ansiolítica, anti-espasmódica, entre outras ⁽⁷⁹⁾. A sua composição química inclui uma variedade de compostos, desde triterpenos a ácidos fenólicos e flavonóides. Acredita-se que as propriedades terapêuticas desta planta sejam provenientes de alguns destes compostos, particularmente dos seus óleos essenciais e dos ácidos fenólicos ⁽⁷⁹⁾.

Uso terapêutico da *Melissa officinalis*

Tal como referido anteriormente, o uso desta planta na medicina tradicional tem uma história que remonta já aos tempos da Grécia Antiga. A planta foi estudada em laboratório para averiguar as suas propriedades farmacológicas e perceber exatamente de que forma é que esta tem ação no organismo. Um estudo *in vitro* com amostras de cérebros de rato demonstrou que um extrato de *M. officinalis*, numa solução de metanol, tinha a capacidade de inibir a atividade GABAérgica ⁽⁸⁰⁾. Num outro estudo, neste caso *in vivo*, em ratinhos, foram administradas soluções hidroalcoólicas e etanólicas, por via oral. Aqui notou-se que as soluções tinham efeito ansiolítico, que pode ser resultado da ação que se pensa ter nos recetores GABA. Esta inibição levaria a um aumento dos níveis de GABA no cérebro ⁽⁸¹⁾. Um outro estudo, também realizado *in vivo* e em ratinhos, em que se administrou uma solução aquosa de *M. officinalis* e *Passiflora caerulea*, indentificou uma redução da concentração plasmática de corticosterona, um importante elemento mediador do stress fisiológico ⁽⁸²⁾.

Segundo uma publicação oficial do “Journal of Ethnopharmacology”, redigida por um grupo de académicos da Universidade de Ciências Médicas de Mashhad, no Irão, a evidência clínica atual aponta para uma dose de 600 mg de extrato de *M. officinalis*, uma vez por dia, por via oral, quando se pretende os seus efeitos ansiolíticos ⁽⁷⁹⁾.

Um estudo realizado em 2010 colocou em prova as propriedades terapêuticas da erva-cidreira especificamente na qualidade do sono e ansiedade. O estudo envolveu a participação de 20 voluntários, que apresentavam condições de ansiedade e distúrbios de sono ligeiros. Os participantes tomaram 600 mg de extrato de *M. officinalis* diariamente, na forma de dois comprimidos, um de manhã e outro à noite, durante um período de 15 dias. Durante este período, foi feito um acompanhamento dos mesmo no sentido de avaliar os seus níveis de ansiedade e de qualidade do sono, com um questionário que foi apresentado no início e no fim dos 15, com o intuito de avaliar as diferenças sentidas. Os níveis de ansiedade foram avaliados segundo uma escala FRSA e a ocorrência de insónias foi avaliada segundo o método da escala de Hamilton ⁽⁸³⁾.

No final das duas semanas, observou-se uma redução de 18% nos níveis de ansiedade, reportadas pelos participantes. Relativamente a sintomas observados de ansiedade, como por exemplo instabilidade emocional, distúrbios intelectuais, sintomas psicossomáticos e problemas de fala, foi reportada uma redução de 15% na frequência de ocorrência destes sintomas ⁽⁸³⁾.

Relativamente à qualidade do sono, os participantes reportaram uma melhoria de 42% no que diz respeito à frequência dos episódios de insónias ⁽⁸³⁾.

Em conclusão, pode-se afirmar que a planta *Melissa officinalis* contribui para a melhoria da qualidade do sono e para a diminuição dos sintomas de ansiedade. Contudo, na dose em que esta está presente na formulação do Stilnoite®, que apenas possui o equivalente a 81 mg de extrato da planta, esta quantidade poderá ser insuficiente, uma vez que as doses administradas neste estudo e recomendadas são de 600 mg de extrato por dia ⁽⁷⁹⁾.

Vitamina B6

A vitamina B6 é uma das vitaminas essenciais, que pertence ao grupo das vitaminas do complexo B, que no organismo do ser humano é utilizada como uma coenzima. Quando é ingerida, esta passa à forma de piridoxal-5-fosfato, sendo também designada PLP. O PLP é necessário para o correto funcionamento de uma grande variedade de enzimas, no entanto, aquelas que são mais importantes são enzimas relacionadas com os processos de proliferação e regulação celular. Existe inclusive alguma correlação entre níveis baixos de vitamina B6 e a ocorrência de cancro ⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾.

A vitamina B6 é obtida através da dieta, sob a forma das moléculas piridoxina, piridoxal e piridoxamina. Após absorção intestinal, estas formas, que são consideradas inativas, são transformadas em PLP no fígado e nos intestinos, podendo depois ligar-se à albumina no soro e são transportadas para os tecidos periféricos ⁽⁸⁴⁾.

A nível neurológico esta vitamina tem uma grande importância, uma vez que interfere com os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Em relação aos neurónios dopaminérgicos, o PLP é necessário para a enzima L-dopa descarboxilase poder agir sobre a molécula L-DOPA, permitindo a sua transformação em dopamina. Os níveis desta vitamina podem causar efeitos adversos se forem descontrolados, uma vez que quando a sua concentração é excessiva a atividade da L-dopa descarboxilase pode aumentar, especificamente no hipotálamo e quando a sua quantidade é inferior ao nível normal a atividade desta enzima pode diminuir, o que tem consequências diretas na quantidade de dopamina disponível no cérebro. No que toca ao sistema serotoninérgico, também se identificou uma correlação entre níveis reduzidos de PLP e a concentração dos recetores de serotonina no hipotálamo ⁽⁸⁴⁾.

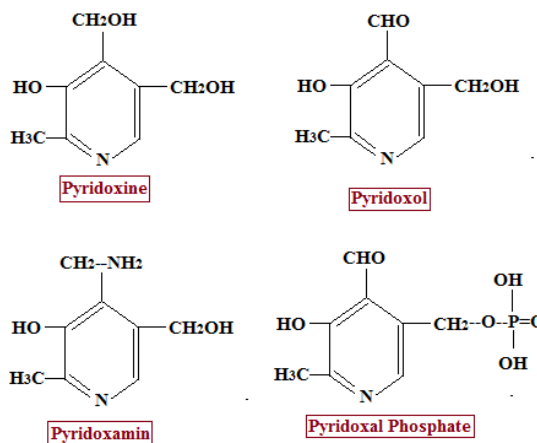


Figura 15 - Vitaminas do complexo B

Em 2017 foi realizado um estudo para avaliar a possibilidade de provocar o sono espontâneo em crianças com uma formulação de melatonina, triptofano e vitamina B6. Este estudo surgiu num contexto específico, em que se pretendia perceber se este protocolo poderia ser útil para se realizar um teste auditivo específico, designado de Potencial Evocado Auditivo Precoce. Este exame deve ser realizado com o paciente completamente imóvel, algo que com crianças de idades mais jovens é difícil de realizar. Assim, surgiram soluções como a privação do sono, para induzir o cansaço e, por consequência, a sonolência, ou até a administração de fármacos com capacidades sedativas, algo que pode gerar efeitos secundários indesejáveis, como vômitos, letargia e tonturas. Este estudo surge com o objetivo de encontrar uma estratégia mais agradável para a criança e para tal avaliou-se a quantidade de tentativas para realizar um teste de sucesso, que apenas aconteceria se o utente (neste caso, a criança) permanecesse imóvel ⁽⁸⁷⁾.

A melatonina estava presente na formulação com o objetivo de induzir o estado de sonolência. Os restantes dois compostos existem para aumentar a ação da melatonina. O triptofano é a molécula precursora da melatonina, pelo que se os seus níveis fossem baixos a quantidade de melatonina produzida irá diminuir também. A vitamina B6 também tem um papel na produção da melatonina, uma vez que é uma coenzima essencial para a produção de serotonina, como foi referido. Como a síntese da melatonina depende da serotonina, a depleção de vitamina B6 também poderia ser um fator limitante na quantidade total de melatonina ⁽⁸⁷⁾.

Este estudo foi realizado com um total de 748 crianças, de idades compreendidas entre os 12 e os 48 meses, que foram divididas em 3 grupos diferentes. O primeiro grupo não possuía qualquer tipo de tratamento, ao segundo grupo apenas se administrou 1 mg de melatonina e ao terceiro administrou-se a formulação com os 3 compostos, cujas doses eram 1 mg de melatonina, 20 mg de triptofano e 1,4 mg de vitamina B6 ⁽⁸⁷⁾.

No final, os investigadores observaram que a formulação com os 3 compostos se traduzia num maior número de sucessos ao realizar o teste, o que significa que a sua capacidade de induzir o sono é superior do que quando apenas se administra a melatonina ⁽⁸⁷⁾.

No que toca ao contexto da qualidade do sono, a vitamina B6 apenas tem uma função secundária. Atendendo às suas funções no metabolismo humano, pode-se afirmar que a formulação do suplemento Stilnoite® apenas contém a vitamina B6 como uma forma de assegurar o correto metabolismo de síntese da melatonina. Existem outras possibilidades, associadas ao combate da depressão pela produção de serotonina, mas não são suficientemente sustentadas por evidências científicas ⁽⁸⁸⁾.

Conclusão

Este suplemento apresenta uma composição de ingredientes capaz de produzir um efeito positivo na qualidade do sono. A melatonina é o ingrediente que, pela informação que foi obtida, terá o maior efeito em realmente induzir o sono. Os restantes elementos da composição estão doseados abaixo do recomendado para uma toma diária com efeitos comprovados. Contudo, a sua ação conjunta poderá compensar este facto e induzir a sensação de relaxamento e produzir o efeito ansiolítico desejado. Assim sendo, pode-se afirmar que na posologia recomendada de 1 comprimido por dia, a composição deste suplemento é adequada para os objetivos que pretende atingir e poderá ser uma recomendação viável para um utente que expresse preocupações no que toca a distúrbios de sono.

Relativamente à tolerabilidade, não foram encontradas informações científicas relevantes sugerissem que esta formulação não é adequada, para as doses presentes, e deverá ser um suplemento bem tolerado pela maioria dos utilizadores.

Conclusão final

A concretização desta etapa é a derradeira barreira de todo o percurso do MICF e aquela em que realmente materializamos tudo o que estivemos a treinar para ser ao longo dos 5 anos.

Nestes 6 meses, vivi a oportunidade de poder reinventar a minha própria conceção do que é um farmacêutico, através da experiência do valor real que nós enquanto profissionais conseguimos dar à comunidade. O papel de um farmacêutico está intimamente ligado com a conexão com as necessidades da população. O nosso valor enquanto profissionais de saúde, pelo menos em parte, reside no nosso contacto de grande proximidade com os utentes, que depositam uma grande confiança no conhecimento e na palavra do farmacêutico. Esta é uma grande responsabilidade, e é algo que devemos trabalhar sempre para manter.

Este estágio fez-me também perceber como o aconselhamento que o farmacêutico faz é muito mais do que simplesmente encontrar um fármaco que se adeque ao caso em específico, para tratar o problema em mãos. Nós podemos, e devemos, trabalhar no sentido de promover a saúde nos ideais dos utentes e ser uma força de alteração da mentalidade da sociedade.

A experiência que vivi ao longo deste estágio também me permitiu contactar intimamente com o processo da Preparação Individualizada da Medicação, que me alertou para uma realidade que poderá tornar-se gradualmente mais importante no papel do farmacêutico, que é o acompanhamento dos utentes de idade mais avançada, seja numa unidade de cuidados continuados ou não. A polimedicação e o agravamento das condições de saúde já são desafios com que os farmacêuticos têm de lidar há muitos anos, mas verifiquei que existem novas realidades para explorar e formas de melhorar as condições de saúde que ainda não foram implementadas.

Bibliografia:

1. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento do Dextazin.
2. Cytisine [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09028> [Acedido a 2 de agosto de 2022]
3. Ivermectin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. Go.drugbank.com. 2022 Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00602> [Acedido a 23 de março de 2022].
4. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento do Soolantra®.
5. Covid-19 Treatment Guidelines – NIH [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/> [Acedido a 24 de março de 2022]
6. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19 [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> [Acedido a 22 de março de 2022]
7. Insuficiente evidência para uso de ivermectina na COVID-19 [Internet]. Infarmed.pt. 2022 Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/noticias/-/journal_content/56/15786/4262037 [Acedido a 22 de março de 2022].
8. Ivermectina no tratamento da COVID-19 [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2022. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/ivermectina-no-tratamento-da-covid-19/> [Acedido a 22 de março de 2022]
9. Homeopathy [Internet]. nhs.uk. 2022 Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/homeopathy/> [Acedido a 7 de abril de 2022].
10. Medicamentos homeopáticos [Internet]. Infarmed.pt. 2022. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/campanhas/-/journal_content/56/15786/1472939?tagName=outras-campanhas [Acedido a 7 de abril de 2022]
11. Globules Production [Internet]. Remedia-homeopathy.com. 2022. Disponível em: <https://www.remedia-homeopathy.com/homeopathy/production/globules/> [Acedido a 7 de abril de 2022]
12. GLOBULI IMPREGNATOR - RDI - Homéopathie [Internet]. RDI - Homéopathie. 2022. Disponível em: <https://rdi-homeopathy.com/en/imp-10-imp-15/> [Acedido a 7 de março de 2022]
13. Ordem dos Psicólogos. COVID-19 SONO SAUDÁVEL | RECOMENDAÇÕES PARA ADULTOS, TRABALHADORES E PAIS. Disponível em: https://www.ordemdospsicologos.pt/ficheiros/documentos/covid_19_sono_saudavel.pdf [Acedido a 5 de maio de 2022]
14. 2. What Is Sleep Quality? - National Sleep Foundation [Internet]. National Sleep Foundation. 2022. Disponível em: <https://www.thensf.org/what-is-sleep-quality/> [Acedido a 4 de maio de 2022]
15. 3. Melatonin: What You Need To Know [Internet]. National Center for Complementary and Integrative Health. 2022. Disponível em: <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know> [Acedido a 6 de maio de 2022]
16. Alprazolam [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00404>
17. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento do XANAX®
18. Fluoxetine [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>
19. Lasher TA, Fleishaker JC, Steenwyk RC, Antal EJ. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of Alprazolam and Fluoxetine. Psychopharmacology. 1991;104(3):323–7.
20. Atenolol [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00335>

21. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;
22. Thomas C. Westfall; Heather Macarthur; David P. Westfall (2018). 12. In Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th ed.). McGraw-Hill Education. [ISBN:978-1-25-958473-2]
23. Shahzad N, Ahmad J, Khan W, Al-Ghamdi SS, Ain MR, Ibrahim IA, et al. Interactions of atenolol with alprazolam/escitalopram on anxiety, depression and oxidative stress. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2014;117:79–84.
24. Digoxin [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 3 de Agosto de 2022] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>
25. Lanoxin Label - Food and Drug Administration [Internet]. [Acedido a 5 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022348s014lbl.pdf
26. Toffelson G. Alprazolam-related digoxin toxicity. American Journal of Psychiatry. 1984;141(12):1612–3.
27. Guven H, Tuncok Y, Guneri S, Cavdar C, Fowler J. Age-related digoxin-alprazolam interaction. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1993;54(1):42–4.
28. Ketoconazole [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 3 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01026>
29. Boulenc X, Nicolas O, Hermabessière S, Zobouyan I, Martin V, Donazzolo Y, et al. CYP3A4-based drug–drug interaction: CYP3A4 substrates' pharmacokinetic properties and ketoconazole dose regimen effect. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2014;41(1):45–54.
30. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: Estimates from a bayesian hierarchical model. The Lancet Global Health. 2018;6(4).
31. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011. 83:397–404
32. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, et al. Contraceptive failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 national survey of family growth. Perspectives on Sexual and Reproductive Health. 2017;49(1):7–16.
33. Mishell DR. Contraception. Goldman's Cecil Medicine. 2012;1552–5.
34. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: Results of a multinational survey on Four Continents. Human Reproduction. 2005;20(2):549–56.
35. Nieschlag E. Male hormonal contraception. Handbook of Experimental Pharmacology. 2010;197–223.
36. Thirumalai A, Page ST. Male hormonal contraception. Annual Review of Medicine. 2020;71(1):17–31.
37. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008;93:1774–83
38. Lue Y, Wang C, Lydon JP, et al. Functional role of progestin and the progesterone receptor in the suppression of spermatogenesis in rodents. Andrology. 2013;1:308–17
39. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. Contraception. 2010;82:457–70
40. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. Lancet-1990;336:955–959
41. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. Fertil Steril. 1996;65:821–829

42. Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, Nieschlag E. Pharmacology of testosterone preparations. In: Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: action, deficiency, substitution, 3rd edn. Cambridge University Press, Cambridge. 2004;405–444
43. Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2394–2403
44. Nieschlag E, Hoogen H, Bo“lk M, Schuster H, Wickings EJ. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. *Contraception.* 1978;18:607–614
45. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3642–3647
46. Kamischke A, Plöger D, Venherm S, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception. *Clin Endocrinol.* 2000;53:43–52
47. Qoubaitary A, Meriggiola C, Ng CM, Lumbreras L, Cerpolini S, Pelusi G, Christensen PD, Hull L, Swerdloff RS, Wang C. Pharmacokinetics of testosterone undecanoate injected alone or in combination with norethisterone enanthate in healthy men. *J Androl.* 2006;27:853–867
48. McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, Robertson DM, Garrett C, Baker HWG. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 α -reductase inhibitor, for male hormonal contraception. *Contraception.* 2000;62(2):73–8.
49. Knuth UA, Behre HM, Belkien L, Bents H, Nieschlag E. Clinical trial of 19-nortestosteronehexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril.* 1995;44:814–821
50. LaMorte A, Kumar N, Bardin CW, Sundaram K. Aromatization of 7 α -methyl-19-nortestosterone by human placental microsomes in vitro. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1994;48:297–304
51. Wang C, Festin MP, Swerdloff RS. Male hormonal contraception: Where are we now? *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2016;5:38–47
52. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, et al. Comparison of a gonadotropin releasing hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;77:427–32
53. Patel, S. *Passiflora Incarnata* Linn: A phytopharmacological review. *Int. J. Green Pharm.* 2009;3, 277–280.
54. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders—a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(12):3894.
55. Fonseca LR, Rodrigues Rde, Ramos Ade, da Cruz JD, Ferreira JL, Silva JR, et al. Herbal medicinal products from *passiflora* for anxiety: An unexploited potential. *The Scientific World Journal.* 2020;2020:1–18.
56. Jawna-Zbońska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. *passiflora incarnata* L. improves spatial memory, reduces stress, and affects neurotransmission in rats. *Phytotherapy Research.* 2016;30(5):781–9.
57. Kim G-H, Lim K, Yang HS, Lee J-K, Kim Y, Park S-K, et al. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2019;98:27–40.
58. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, Clinical Application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology.* 2013;150(3):791–804.

59. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research*. 2010;25(6):838–43.
60. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research*. 2011;25(8):1153–9.
61. Spira A, Friedman L, Aulakh J, Lee T, Sheikh J, Yesavage J. Subclinical anxiety symptoms, sleep, and daytime dysfunction in older adults with primary insomnia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21: 56–60.
62. Spoormaker V, van den Bout J. Depression and anxiety complaints: Relations with sleep disturbances. *Eur Psychiatry*. 2005;20: 243–245.
63. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Boustia D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol*. 1997;57: 11–20.
64. Melatonin [Internet]. Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. [Acedido a 23 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01065>
65. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3):434–43.
66. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004;116(2):91–95
67. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22
68. Vural EM, van Munster BC, de Rooij, SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: A systematic review of current literature, *Drugs & Aging*. 2014;31(6),441–451.
69. Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, Dijk DJ, Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep*. 2007;30(11):1437–43.
70. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch*. 2003;70(4):334–41.
71. Peck JS, LeGoff DB, Ahmed I, Goebert D. Cognitive effects of exogenous melatonin administration in elderly persons: a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(4):432–6.
72. De Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1201–8.
73. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3): 186–95.
74. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, Norman TR, Goldsmith D, Bates S, Egi M. A double-blind placebo-controlled randomized pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc*. 2006;8(3):187–91.
75. Assessment report on *Eschscholzia californica*, Herba [Internet]. <https://www.ema.europa.eu/>. European Medicines Agency; [Acedido a 24 de setembro de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-eschscholzia-californica-cham-herba_en.pdf
76. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, Kantorová J, Peš O, Baur R, et al. Modulatory effects of *eschscholzia californica* alkaloids on recombinant GABA receptors. *Biochemistry Research International*. 2015;2015:1–9.

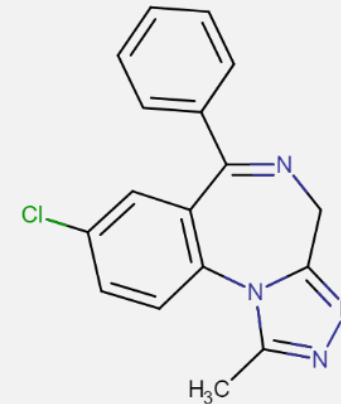
77. Schafer HL, Schafer H, Schneider W, Elstner EF. Sedative action of extract combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneim Forsch.* 1995;45:124-126.
78. Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, Guinobert I, Guilbot A, Beck M, et al. A combination of *Eschscholtzia californica* cham. and *Valeriana officinalis* L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* 2020;10(2):116–23.
79. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology.* 2016;188:204–28.
80. Awad R, Muhammad A, Durst T, et al. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother. Res.* 2009;23:1075–1081.
81. Ibarra A, Feuillere N, Roller M, et al. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine.* 2010;17,397–403.
82. Feliú-Hemmelmann K, Monsalve F, Rivera C, 2013. *Melissa officinalis* and *Passiflora caerulea* infusion as physiological stress decreaser. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013;6,444.
83. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. Leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 2010;4(3):211–8.
84. Vitamin B6 [Internet]. Examine. [Acedido a 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://examine.com/supplements/vitamin-b6/research/>
85. Zhang SM1, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, Colditz GA, Hankinson SE Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer *J Natl Cancer Inst.* 2003
86. Wei EK1, Giovannucci E, Selhub J, Fuchs CS, Hankinson SE, Ma J Plasma vitamin B6 and the risk of colorectal cancer and adenoma in women *J Natl Cancer Inst.* 2005
87. Volpe AD, De Lucia A, Pirozzi C, Pastore V. Comparative study between the use of melatonin and a solution with melatonin, tryptophan, and vitamin B6 as an inducer of spontaneous sleep in children during an auditory response test: An alternative to commonly used sedative drugs. *The Journal of International Advanced Otolaryngology.* 2017;13(1):69–73.
88. Williams A-leila, Cotter A, Sabina A, Girard C, Goodman J, Katz DL. The role for vitamin B-6 as treatment for depression: A systematic review. *Family Practice.* 2005;22(5):532–7.
89. Gomes E, Sousa S. Insónia [Internet]. CUF. [Acedido a 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/insonia>
90. Stilnoite Tripla Ação - Todas as noites um descanso [Internet]. [Acedido a 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.stilnoite.pt/stilnoite>

Anexo

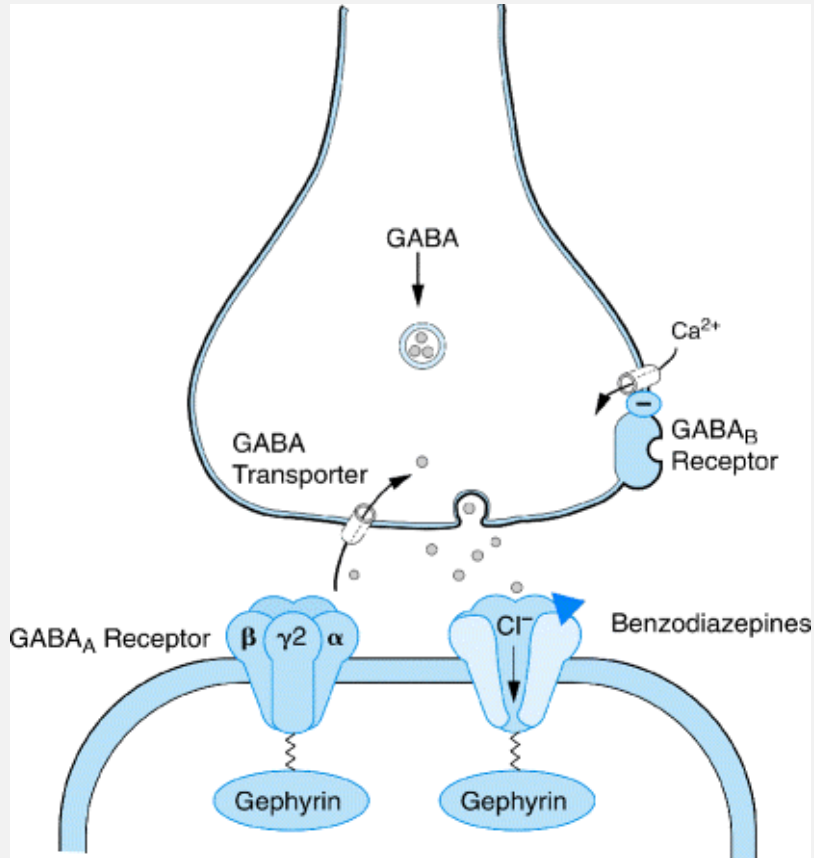
PERFIL DE SEGURANÇA DO ALPRAZOLAM E SUAS INTERAÇÕES

ALPRAZOLAM

- Triazolobenzodiazepina
- Indicado como tratamento de:
 - Ansiedade
 - Agorafobia
 - Ataques de pânico



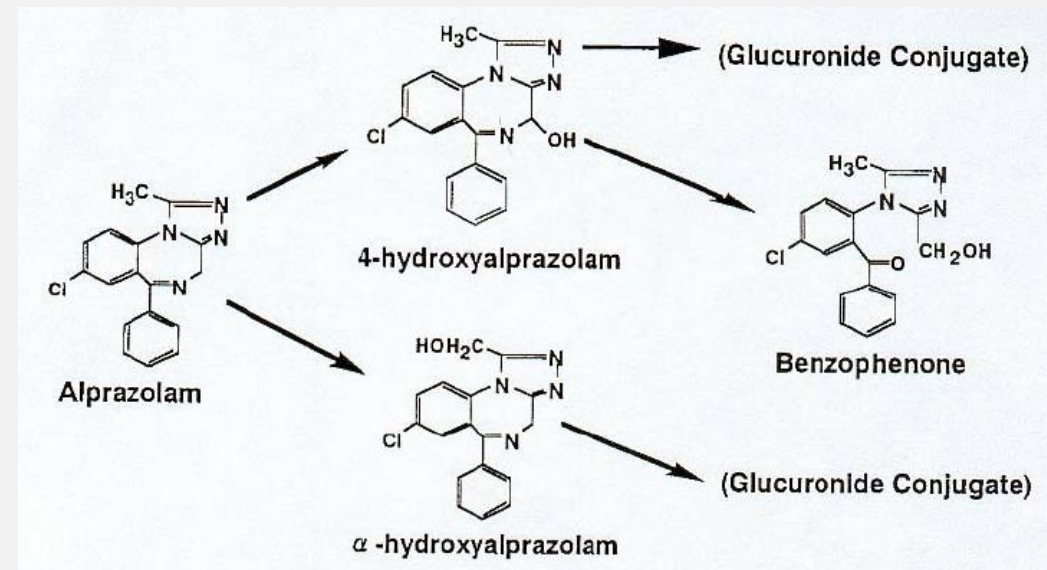
MECANISMO DE AÇÃO



- Trata-se de um agonista do ácido γ -aminobutírico;
- Atua nas subunidades $\alpha 1$ e $\gamma 2$ do recetor GABA;
- Permite a entrada de Cl⁻ no para o interior da célula, o que provoca uma resposta depressora no SNC.

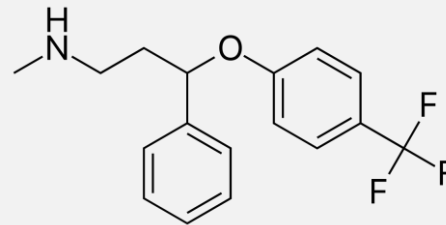
METABOLISMO

- Metabolizado pelas enzimas da família do Citocromo P450;
- Principal enzima responsável é a CYP3A4;
- Os metabolitos são bastante menos ativos do que o alprazolam, sendo que α -hidroxialprazolam apenas tem 66% da afinidade e o mais ativo.



FLUOXETINA

- Antidepressivo de 2ª geração – inibidor seletivo da recaptação de serotonina;
- Indicada para o tratamento da:
 - Depressão;
 - Bulimia;
 - Distúrbio obsessivo compulsivo.



Mecanismo de ação:

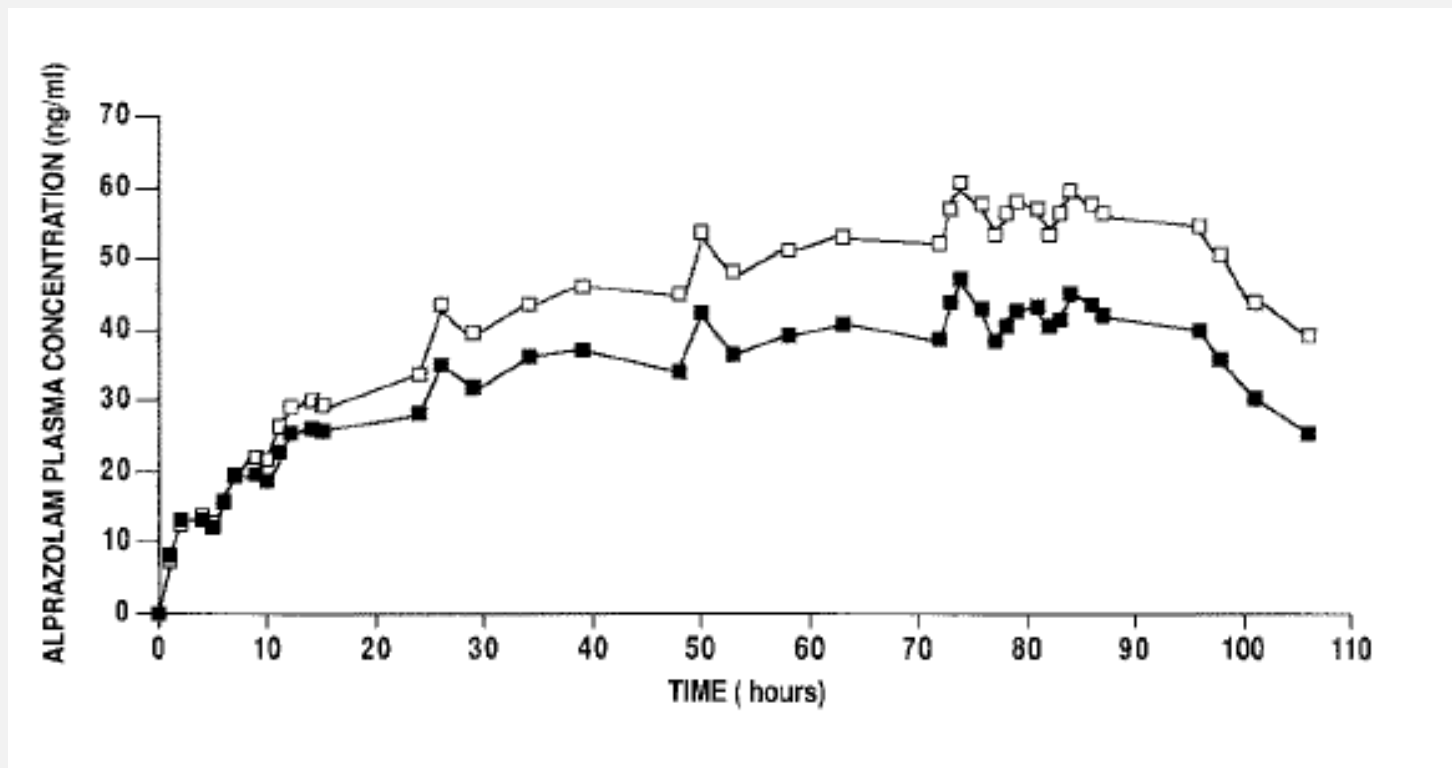
- Ligação aos recetores de serotonina;
- Inibição da recaptação da serotonina para dentro da célula;
- Aumento da serotonina disponível na fenda sináptica;
- Serotonina liga-se aos recetores 5-HT_{1A}, provocando a resposta terapêutica (diminuição do stress e ansiedade).

INTERAÇÃO COM A FLUOXETINA - ESTUDO

Estudo realizado com um grupo de 80 indivíduos saudáveis – 4 grupos:

- 1º grupo: 1 mg de alprazolam, 4 vezes por dia;
- 2º grupo: 60 mg de fluoxetina, 1 vez por dia;
- 3º grupo: 1 mg de alprazolam, 4 vezes por dia e 60 mg de fluoxetina, 1 vez por dia;
- 4º grupo: placebo.

INTERAÇÃO COM A FLUOXETINA



Curvas de médias de concentração/tempo para o Alprazolam após a administração de múltiplas doses orais de comprimidos de Alprazolam com ou sem Fluoxetina em 40 voluntários saudáveis. • Alprazolam – 1 mg 4 vezes por dia durante 4 dias; [] Alprazolam - 1 mg 4 vezes por dia e Fluoxetina - 60 mg todas a manhãs durante 4 dias

MECANISMO DE INTERAÇÃO

A fluoxetina tem a **capacidade de inibir a CYP3A4**, provocando um **aumento da concentração do alprazolam**.

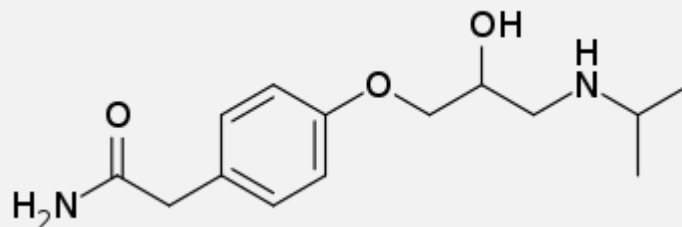
Os investigadores também estudaram as consequências desta inibição nas capacidades psicomotoras dos participantes e verificou-se que houve uma **diminuição das capacidades** em testes simples de habilidade psicomotora.

ATENOLOL

- Bloqueador β -I seletivo;
- Indicado para o tratamento da:
 - Hipertensão;
 - Angina crónica;
 - Prevenção de sequelas após episódios de enfarte agudo do miocárdio.

Mecanismo de ação:

- Ligação aos recetores adrenérgicos β I (elevada afinidade);
- Efeitos antagonistas, logo diminui o ritmo cardíaco, a condutividade elétrica e a contratilidade do tecido muscular.



INTERAÇÃO – ESTUDO *IN VIVO*

Num estudo realizado *in vivo* avaliaram-se as consequências da administração de alprazolam, escitalopram e atenolol num conjunto de 70 ratinhos. Avaliando os seus níveis de ansiedade com dois testes em particular: o teste do labirinto em cruz e o teste da natação forçada.

O comportamento dos ratinhos após o período do tratamento demonstrou ser compatível com **comportamentos de menor ansiedade**, em comparação com os testes realizados no início do estudo.

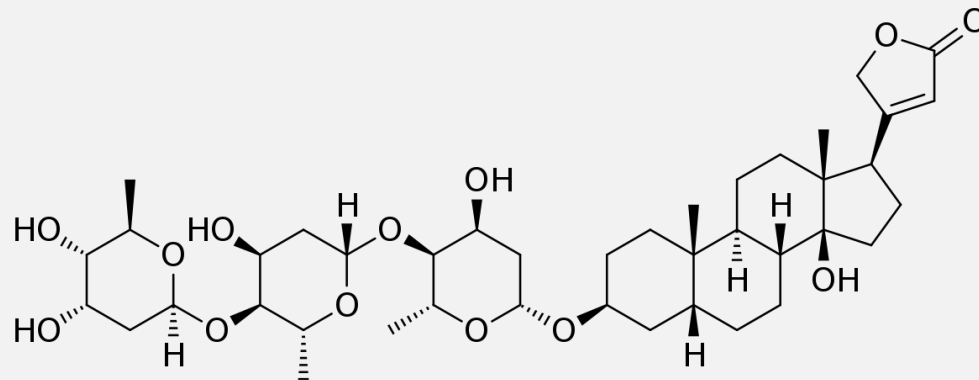
O mecanismo não foi completamente esclarecido, mas encontra-se uma possível sinergia entre os dois, em que se verifica a diminuição dos níveis de ansiedade.

DIGOXINA

- Cardioglicosídeo;
- Indicado para o tratamento de:
 - Insuficiência cardíaca moderada a baixa;
 - Fibrilação atrial crónica, a partir do controlo da resposta ventricular.

Mecanismo de ação:

- Inibição reversível da Na⁺/K⁺ ATPase;
- Entrada de Ca²⁺ dentro das células do miocárdio, levando a maior contratilidade;
- Estimulação do sistema parassimpático, levando à diminuição do ritmo cardíaco.



INTERAÇÃO – EXPLICITAÇÃO DO ESTUDO

Baseado num caso clínico de 1984, um grupo de investigadores realizou um estudo em que se avaliou a interação entre alprazolam e digoxina.

12 participantes participaram no estudo, todos seguiam uma terapêutica de 0,25 mg de digoxina, diariamente. Foram divididos em dois grupos, e foi-lhes administrado, respetivamente, 1 mg e 0,5 mg de alprazolam. Os grupos foram construídos de forma a 3 elementos de cada grupo terem uma idade superior a 65 anos e os restantes terem uma idade inferior.

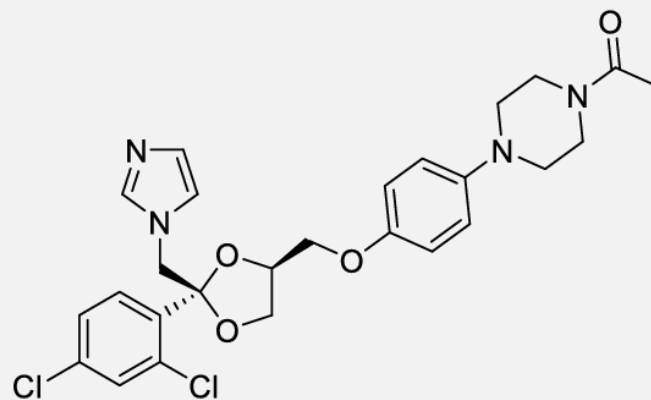
A **concentração sérica de digoxina estava aumentada** nos participantes com mais de 65 anos e que seguiam o esquema de 1 mg de alprazolam. O mecanismo não está totalmente clarificado, mas existe a hipótese de que o alprazolam juntamente com a idade avançada se torne num fator que afete a **clearance renal da digoxina**.

CETOCONAZOL

- Antifúngico de espectro largo, capaz de inativar uma grande variedade de fungos;
- Indicado para o tratamento de:
 - Dermatite seborreica;
 - Infecções fúngicas da pele.

Mecanismo de ação:

- Inibição da 14- α -esterol desmetilase;
- Inibição da transformação de lanosterol em ergosterol;
- Sem ergosterol, a membrana lipídica perde rigidez, aumentando a permeabilidade celular.



INTERAÇÃO - ESTUDO

A interação entre o alprazolam e cetoconazol foi estudada com um grupo de 16 indivíduos saudáveis do sexo masculino, de idades entre os 18 e os 38.

O estudo comprovou que uma dose de alprazolam de 0,5 mg juntamente com uma dose de 200 mg levava a uma diminuição radical do metabolismo do alprazolam, sendo que **a área sob a curva aumentou 2,86** (comparativamente com o esquema de apenas 0,5 mg de alprazolam).

O mecanismo de ação é bem conhecido e estudado: a enzima 14- α -esterol desmetilase faz parte da família das enzimas do citocromo P450, inibindo assim as enzimas que metabolizam o alprazolam.

CONCLUSÃO - PORQUE É QUE ESTAS INTERAÇÕES SÃO RELEVANTES?

Os fármacos mencionados são:

- Comuns nos esquemas terapêuticos da população mais idosa – problemas cardíacos e psicológicos;
- Possuem interações relevantes clinicamente.

O que fazer neste casos:

- Monitorizar proximamente os pacientes que possam seguir estes esquemas terapêuticos;
- Alterar a medicação ou as doses caso seja necessário.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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