



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sofia Cristina Rocha Ferreira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Sofia Cristina Rocha Ferreira

Hospital Trofa-saúde Braga Sul

setembro de 2022 a outubro de 2022

Farmácia Castro Mendes

novembro de 2022 a fevereiro de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Rita Sá Lima

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Cláudia Fonseca

Abril de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 05 de abril de 2023

Sofia Cristina Rocha Ferreira

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem como última unidade curricular o estágio curricular que tem como objetivo consolidar e aplicar todos os conhecimentos assimilados durante a formação académica, na prática profissional. O presente relatório aborda as atividades desenvolvidas ao longo dos seis meses de estágio, dois dos quais realizados nos serviços farmacêuticos do Hospital Privado Trofa Saúde Braga Sul e os restantes quatro meses na Farmácia Castro Mendes.

A parte 1 do relatório incide sobre as atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária e Hospitalar. Esta parte engloba a contextualização do estágio curricular, descrevendo de forma breve cada um dos locais de estágio e ainda o cronograma das funções desenvolvidas. De seguida, expõe ainda detalhadamente atividades que correspondem a situações reais que foram alvo de um estudo conciso. Na secção A, referente à farmácia comunitária, foram desenvolvidas 3 atividades intituladas de “Aconselhamento de fármacos para perturbações do sono”, “Aconselhamento de contraceção de emergência” e “Preparação de manipulado de cápsulas de minoxidil”. Também na secção B, relativa à Farmácia Hospitalar, foram elaboradas 3 atividades designadas “Antibioterapia empírica em caso de suspeita de choque séptico”, “Notificação de evento adverso: omissão de dose de antibiótico e antifúngico” e “Erro na prescrição do fármaco parecoxib”.

A parte 2 compreende dois projetos desenvolvidos no decorrer do estágio curricular na farmácia Castro Mendes. Um dos projetos é referente à importância do selénio na glândula da tiroide, onde abordo em pormenor o selénio e o potencial da suplementação com este elemento no tratamento de doenças da tiroide. O segundo projeto aborda a citisiniclina, a substância ativa do Dextazin®, um medicamento não sujeito a receita médica dispensado em farmácia comunitária, e a sua eficiência na cessação tabágica.

Agradecimentos

Terminada esta etapa da minha formação académica, resta-me agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes pelo ensino exemplar e por todos os conhecimentos partilhados. Agradeço ainda à comissão de estágios, em especial ao Professor Doutor Paulo Lobão pelo acompanhamento e orientação ao longo destes últimos meses.

Não posso deixar de agradecer à cidade à qual chamei de casa durante estes 5 anos. Obrigada às minhas colegas de casa pelo carinho e companheirismo, por fazerem todo este período, nem sempre fácil, muito mais bonito.

Obrigada às minhas amigas que levo para a vida e que me acompanharam neste percurso Barbara, Mariana, Neuza e Patrícia.

Aos meus amigos de longa data um enorme obrigado por todo apoio, por todos os cafés e jantares que me alegravam os fins de semana.

Agradeço ainda à Dra Rita por todo o acompanhamento durante o estágio hospitalar, por todos os conhecimentos e experiências partilhadas. Não posso deixar também de agradecer a todos os profissionais com quem contactei, que me acolheram durante o período de estágio.

Direciono ainda um agradecimento à Dra Cristina Castro Mendes pela oportunidade de estágio e a todos os membros da equipa, com quem aprendi durante os últimos quatro meses. Um especial agradecimento à minha monitora Dra Cláudia Fonseca por me ter orientado durante este período. Não posso ainda deixar de agradecer ao Ivo por toda a paciência que teve comigo e às amigadas improváveis que animavam os lanches e horas de almoço Inês, Rafael e Renata.

Por fim, mas não menos importante, agradeço aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio incondicional, pelos conselhos e pelo incentivo que me permitiram chegar tão longe.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
ATIVIDADE 1: Aconselhamento de fármacos para perturbações do sono .	4
ATIVIDADE 2: Aconselhamento de contraceção de emergência.....	6
ATIVIDADE 3: Preparação de manipulado de cápsulas de minoxidil.....	8
SECÇÃO B - Farmácia Hospitalar	10
1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação.....	11
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	13
ATIVIDADE 1: Antibioterapia empírica em caso de suspeita de choque séptico	13
ATIVIDADE 2: Notificação de evento adverso: omissão de dose de antibiótico e antifúngico	15
ATIVIDADE 3: Erro na prescrição do fármaco parecoxib	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
2.1. Importância do selénio na tiroide	19
2.1.1. História e fontes de selénio.....	19
2.1.2. Necessidades dietéticas.....	20
2.1.3. Deficiência em selénio.....	21
2.1.4. Toxicidade	22
2.1.5. Metabolismo	22
2.1.6. Importância biológica	23
2.1.7. Selénio e a tiroide	25
2.1.8. Selénio e as patologias na tiroide.....	25
2.1.8.3. Presença de nódulos e alteração do volume da tiroide.....	27
2.1.9. Suplementos comercializados em farmácia comunitária	27
2.1.10. Conclusão	29
2.2. Citisiniclina na cessação tabágica	30
2.2.1. Impacto do tabaco na saúde	30
2.2.2. Mecanismo de ação da nicotina.....	31

2.2.3. Farmacodinâmica do efeito aditivo.....	32
2.2.4. Terapias farmacológicas	33
2.2.4.1. Terapêutica de substituição da nicotina (MNSRM)	33
2.2.4.2. Vareniclina (MSRM)	34
2.2.4.3. Bupropiona (MSRM)	35
2.2.4.4. Citisiniclina (MNSRM).....	36
2.2.5. Conclusão.....	38
Conclusão global	39
Bibliografia	40
Anexo A -	48

Índice de Tabelas

Tabela 1- Tabela cronológica das atividades desenvolvidas na Farmácia Castro Mendes.....	2
Tabela 2- Tabela cronológica das atividades desenvolvidas durante o estágio hospitalar.....	11
Tabela 3- Parâmetros do formulário de notificação de eventos adversos.....	16
Tabela 4- Requisitos de Se em crianças e adolescentes.....	20
Tabela 5- Selenoproteínas encontradas nos mamíferos e respetiva função.....	24
Tabela 6- Esquema posológico recomendado na primeira semana de tratamento com vareniclina.....	34
Tabela 7- Esquema posológico recomendado no tratamento com Dextazin ®.....	37

Índice de figuras

Figura 1: Representação dos três principais estados funcionais dos nAChR.....31

Figura 2: Principais regiões do cérebro implicadas no efeito aditivo da nicotina.....32

Lista de abreviaturas

ACh- Acetilcolina
AINES- Anti-inflamatórios não esteroides
apoE2- Recetor 2 da apoproteína E
BHE- Barreira hematoencefálica
CE- Contraceção de emergência
(CH₃)₂Se – Dimetilselenito
(CH₃)₃Se - Trimetilselenito
COX- Cicloxigenase
DDR- Dose diária recomendada
DG- Doença de Graves
DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose
DIO- Iodotironina desiodase
DIU- Dispositivo intrauterino
DMT- Dose máxima tolerada
DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crónica
EMA- European Medicines Agency
ERO- Espécies reativas de oxigénio
FCM- Farmácia Castro Mendes
FDA- Food and Drug Administration
FGP- Formulário Galénico Português
FSH-Hormona folículo-estimulante
FT4- Tiroxina livre
GABA- Ácido γ-aminobutírico
GPx- Glutathione peroxidase
GTS- Grupo Trofa Saúde
HPB- Hospital privado de Braga
INT- Medicina Interna
IPN- Núcleo interpeduncular
LH- Hormona luteinizante
MHb- Habénula medial
MNSRM- Medicamentos não sujeitos a receita médica
MRSA- Staphylococcus aureus resistente à metililina

Nac- Núcleo accumbens
nAChR- Recetor nicotínico da acetilcolina
Na₂SeO₃- Selenito de sódio
NTS- Núcleo do trato solitário
OMS- Organização Mundial de Saúde
PFC- Córtex pré-frontal
PNV- Plano nacional de vacinação
RCM- Resumo das características do medicamento
Se- Selénio
SeCis- Selenocisteína
SeO₃²⁻ - Selenito
SeO₄²⁻ - Selenato
SeIP- Selenoproteína P
SeMet- Selenometionina
SIDA- Síndrome de imunodeficiência adquirida
SP- Selenofosfato
SPS 2- Selenofosfato sintetase
T3- 3,3,5-Triiodotironina
T4- Tiroxina
Tg- Tireoglobulina
TSH- Hormona estimuladora da tiroide
TSHR- Recetor da hormona estimuladora da tiroide
TSN- Terapêutica de substituição da nicotina
UCI- Unidade de cuidados intensivos
USSR- União das Repúblicas Socialistas Soviéticas
VP- Pálida ventral
VTA- Área tegmental ventral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei o meu estágio curricular, entre os meses de novembro e fevereiro, na Farmácia Castro Mendes (FCM). A FCM localiza-se na Rua de Moçambique nº98 na freguesia de Creixomil, em Guimarães. Apresenta uma localização privilegiada, à face da estrada nacional (EN 105), o que facilita o acesso às suas instalações. Nas imediações podem ser encontrados locais habitacionais e educacionais bem como outros estabelecimentos de interesse público como o hospital, estação de correios, entre outros. Decorrente da sua localização, a FCM recebe assim utentes das mais diversas faixas etárias e classes sociais.

Com um horário de funcionamento das 08h30 às 23h00 de segunda a sexta-feira e das 10h00 às 22h00 aos sábados, domingos e feriados, a FCM disponibiliza diversos serviços, de entre os quais a medição de parâmetros bioquímicos (tensão arterial, glicémia e colesterol total), administração de vacinas não incluídas no plano nacional de vacinação (PNV), realização de testes rápidos de antigénio (TRag) e possui ainda um laboratório de manipulação. Para além disso, apresenta um sistema de *farmadrive*, que opera através de um posto de atendimento exclusivo, regulado por um sistema de sensores e semáforos.

A equipa da FCM é composta pela Diretora Técnica, a Dra. Cristina Castro Mendes e um total de 11 farmacêuticos e 5 técnicos de farmácia.

A Dra. Ana Cláudia Fonseca foi responsável pelo meu estágio nestes quatro meses, durante dos quais tive a oportunidade de acompanhar e participar nas diversas funções exercidas pelos diferentes membros da equipa e colocar em prática os conhecimentos e competências adquiridos durante o meu percurso académico.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1- Tabela cronológica das atividades desenvolvidas na Farmácia Castro Mendes

Atividades	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento de produtos				
Manipulados				
Assistência a atendimentos				
Atendimento autônomo				
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				
Encomendas e reservas de produtos				
Desenvolvimento de atividades				
Desenvolvimento de projetos				

O primeiro mês de estágio focou-se essencialmente no desenvolvimento de competências relativas à gestão em farmácia. As primeiras tarefas passaram pelo armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos bem como receção e conferência de encomendas. Este período foi essencial para a familiarização com os nomes comerciais dos medicamentos e a sua localização demonstrando-se extremamente útil mais tarde, quando iniciei atendimentos autônomos uma vez que agilizou a procura mais rápida dos diferentes produtos. Neste período tive ainda oportunidade de assistir e auxiliar na preparação de variados medicamentos manipulados.

No início do mês de dezembro, assisti a diversos atendimentos realizados pelos diferentes membros da equipa da farmácia Castro Mendes. Foi um período muito enriquecedor, durante o qual não só aprendi a trabalhar com o *Sifarma 2000®* no modo atendimento, como também me acostumei com o procedimento de dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos e com a interação com os utentes.

Ainda durante o mês de dezembro iniciei atendimentos com supervisão, que se foram tornando progressivamente mais autônomos. Toda a equipa foi muito prestável durante

este período, esclarecendo todas as dúvidas que iam surgindo durante as diferentes interações ao balcão. Nesta fase aprendi ainda a efetuar encomendas e reservas de produtos, e passei a realizar determinações de colesterol, pressão arterial e glicémia autonomamente.

Os meses de janeiro e fevereiro foram focados essencialmente no atendimento ao balcão, que incluía a dispensa de medicamentos prescritos em formato eletrónico e também, ainda que menos frequentemente, manual, com diferentes regimes de comparticipação. Para além disso, tive ainda contacto com a dispensa de medicamentos psicotrópicos, dispositivos médicos, medicamentos de uso veterinário, cosméticos e suplementos alimentares.

Estes dois últimos meses de estágio, possibilitaram-me aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, bem como identificar as necessidades dos utentes e prestar esclarecimentos acerca do uso adequado dos medicamentos.

Os maiores desafios nesta fase foram os aconselhamentos solicitados acerca de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), bem como aconselhamentos de dermocosmética, pelo que foram áreas sobre as quais procurei adquirir mais conhecimento.

Neste período notei uma evolução relevante não só na minha capacidade de associação de sintomas e patologias dos doentes aos medicamentos e produtos farmacêuticos mais adequados, como também nas técnicas de comunicação necessárias para uma correta abordagem e interação com os utentes.

Adicionalmente, tive a oportunidade de assistir a duas ações formativas complementares, uma delas decorreu no dia 22 de novembro, no Hotel Crown Plaza Porto, promovida pelos laboratórios Native e outra dia 16 de fevereiro relativa ao produto voltanatura.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

ATIVIDADE 1: Aconselhamento de fármacos para perturbações do sono

Durante o meu estágio curricular, foram vários os atendimentos que realizei em que os utentes procuravam aconselhamento farmacêutico devido a perturbações do sono. Desta forma, decidi procurar mais informações acerca deste tema.

Os distúrbios do sono são um problema cada vez mais comum na sociedade atual e têm um grande impacto na saúde e na qualidade de vida dos indivíduos. Vários estudos revelaram uma ligação entre a má qualidade de sono e problemas mentais como ansiedade e depressão.[1] O sono insuficiente pode ainda precipitar irritabilidade redução da capacidade de concentração [1, 2] e acima de tudo, facilitar o desenvolvimento de distúrbios metabólicos nomeadamente hipertensão, dislipidemias, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.[3,4]

Existem diversas alternativas no mercado para o tratamento de problemas do sono, sendo que a escolha do fármaco indicado deverá ser feita de acordo com a severidade do problema. Para casos de perturbações pontuais ou esporádicas do sono e de menor gravidade, o farmacêutico pode ter um papel ativo no aconselhamento de suplementos ou MNSRM. As alternativas mais comuns incluem auxiliares de sono contendo anti-histamínicos de venda livre (cloridrato de difenidramina, citrato de difenidramina ou succinato de doxilamina), bem como suplementos fitoterápicos e nutricionais (sendo que os mais comuns incluem melatonina, valeriana, papoila da califórnia, a camomila, a lavanda e a passiflora).[5]

A melatonina é produzida principalmente pela glândula pineal e libertada na corrente sanguínea exclusivamente durante a noite seguindo o ritmo circadiano. É bem tolerada, sem preocupações de segurança e tem baixo potencial de dependência em contraste com outros medicamentos para dormir.[6]

Sabe-se que a melatonina desempenha um papel importante na promoção do estado de sono, sendo que, níveis reduzidos deste composto perpetuam o estado de vigília. [7]

Sabe-se que a supressão da melatonina plasmática resulta da inibição das enzimas que catalisam a sua síntese na glândula pineal, enzimas estas que estão sob a influência da luz externa. Normalmente, esse processo inibe a sonolência durante o dia, no entanto, a exposição à luz, principalmente de elevado comprimento de onda, durante períodos anormais interrompe os ritmos circadianos e suprime inadequadamente a síntese e secreção de melatonina na glândula pineal.[7] Constatou-se que a melatonina oral atinge o pico de concentração plasmática após 41 minutos, o que sugere que, para um efeito

máximo, a melatonina oral deve ser tomada aproximadamente 40 minutos antes de deitar.[7]

A suplementação de melatonina demonstrou ser um método seguro e eficaz para diminuir o tempo necessário para adormecer, duração e qualidade do sono em crianças, adolescentes, idosos e mulheres na pós-menopausa.[6] Mulheres grávidas ou a amamentar não devem tomar suplementos de melatonina, pois esta atravessa a barreira placentária e é transferida para o leite materno, por isso poderá interferir com o desenvolvimento do ciclo circadiano do feto/bebê. É aconselhada precaução no uso de melatonina em idosos com maior risco de quedas.[8]

Os problemas na qualidade do sono podem caracterizar-se por dificuldade em adormecer e/ou em manter o sono, despertar matinal e dificuldade em voltar a adormecer, assim como incapacidade de ter um sono reparador. [5]

Com o objetivo de manter o sono, e diminuir o despertar noturno, muitos suplementos associam à melatonina outras plantas dotadas de propriedades calmantes, sendo as mais comuns, como já referido, a valeriana, papoila da califórnia, a camomila, a lavanda e a passiflora.[5]

Estudos apontam que o extrato de raiz de valeriana é capaz de modular alostericamente os recetores GABA_A para aumentar a sua resposta ao ácido γ -aminobutírico (GABA). O GABA é um neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central e um alvo chave de farmacoterapias no tratamento de ansiedade e distúrbios do sono. Para além disso, tanto o extrato de valeriana como o ácido valerénico exibem atividade agonista parcial *in vitro* no recetor 5A da serotonina (5 – HT_{5A}). Estudos demonstraram que o 5 – HT_{5A} está presente em níveis elevados nas regiões que regulam os ritmos circadianos e que os antagonistas de 5 – HT_{5A} podem ter diferentes propriedades sedativas, ansiolíticas e antidepressivas.[9] A difenidramina e a doxilamina são dois fármacos classificados como anti-histamínicos de primeira geração que atuam como antagonistas competitivos da histamina nos recetores H1 e atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), desencadeando notáveis efeitos anticolinérgicos e sedativos. Devido aos efeitos referidos, estes dois compostos devem ser evitados nos idosos. Para além disso, a sua utilização prolongada origina tolerância.[5]

Em conclusão, as recomendações devem ser realizadas com base nas queixas do utente, seguindo-se uma avaliação da necessidade do medicamento, das opções disponíveis e adequadas para o problema e da compatibilidade com patologias e medicação habitual do utente.

ATIVIDADE 2: Aconselhamento de contraceção de emergência

Ao longo dos quatro meses em farmácia comunitária, foram várias as ocasiões em que me foi solicitada contraceção de emergência. Esta atividade foi assim desenvolvida com o intuito de aumentar o meu conhecimento acerca desta temática e assim aconselhar de forma mais segura e eficaz os fármacos mais adequados a cada situação.

A contraceção abrange um conjunto alargado de dispositivos e métodos que visam a prevenção de uma gravidez indesejada. Entre várias opções existe a contraceção de emergência (CE), também vulgarmente conhecida como “pílula do dia seguinte”. Esta permite evitar uma gravidez quando nenhum outro método contracetivo foi adotado antes da relação sexual ou quando se verificou falhas na utilização do mesmo, podendo ser utilizada entre 48 a 120 horas após a relação sexual. [10]

O ciclo menstrual feminino compreende três fases distintas: folicular, ovulação e fase luteínica. O primeiro dia do sangramento menstrual marca o início da fase folicular, na qual a produção da hormona folículo-estimulante (FSH) pela hipófise aumenta e é responsável pelo recrutamento dos folículos ativos e pelo início da produção dos estrogénios responsáveis pela maturação dos mesmos. A ovulação começa quando ocorre o pico da hormona luteinizante (LH) a meio do ciclo e o folículo se rompe, libertando um ovócito. [10;11]

Durante a fase luteínica, o folículo fecha para formar o corpo lúteo, que estimula a produção de progesterona. Aumentos de progesterona e estrogénio durante esta fase permitem a preparação do endométrio para implantação no caso de ocorrência de fecundação do ovócito. [10;11]

As opções de CE disponíveis incluem levonorgestrel, acetato de ulipristal e o dispositivo intrauterino (DIU).

Contraceptivos orais com levonorgestrel causam supressão das gonadotrofinas, inibindo a ovulação. O levonorgestrel liga-se os recetores de progesteronas e androgénios diminuindo a libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas no hipotálamo. Esse processo resulta na supressão do aumento fisiológico normal da LH que precede a ovulação. Inibe a rutura dos folículos e a libertação de óvulos viáveis dos ovários. O levonorgestrel provou ser mais eficaz quando administrado antes da ovulação. [10; 12]

O acetato de ulipristal exerce a sua atividade farmacológica através da ligação de elevada afinidade aos recetores de progesterona. A progesterona é crucial para a ocorrência e manutenção da gravidez, preparando o endométrio para a implantação do óvulo fertilizado. Como consequência, ocorre supressão ou atraso da ovulação através da inibição do aumento da LH. Estes efeitos variam de acordo com o momento da administração do medicamento durante o ciclo menstrual. [13; 14]

O DIU de cobre pode também ser utilizado como CE, tem elevada eficácia e pode ser inserido nos 5 dias após a relação sexual não protegida. A eficácia é idêntica ao longo das 120 h e é ideal para as mulheres que pretendem um método de CE e um método de contraceção eficaz e de longa duração.[15]

A primeira abordagem perante a utente será questionar há quanto tempo ocorreu a relação desprotegida. É ainda importante conhecer problemas de saúde relevantes da paciente, bem como, em alguns casos, medicação habitual, uma vez que alguns medicamentos podem interferir com a eficácia da CE. Alguns exemplos incluem antiepiléticos (ex: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), antiretrovirais (ex.: efavirenz, ritonavir); antituberculosos (ex.: rifampicina) e medicamentos ou suplementos contendo hipericão. [10,15,16]

No caso da relação sexual desprotegida ter ocorrido há menos de 72 horas, deverá ser dispensado levonorgestrel 1,5 mg. [17] Se a relação desprotegida ocorreu à mais de 72 e menos de 120 horas, deverá ser dispensado acetato de ulipristal 30 mg. [10, 13]

A utente deve ser informada que quanto mais rápido iniciar o tratamento, mais rápida será a sua eficácia. É ainda crucial explicar que a CE não substitui o uso regular de um método de contraceção e que deve continuar a utilizar o contraceativo habitual. É importante reforçar que, até ao início da menstruação seguinte, deve ser utilizado um método contraceativo de barreira fiável. [16]

Após a toma de CE, é muito frequente ocorrerem perturbações menstruais, que podem atrasar ou acelerar a menstruação seguinte. No caso de ser observado um atraso superior a 7 dias, deve ser realizado um teste de gravidez. Alguns efeitos adversos mais frequentes incluem náuseas, vômitos, cefaleias, dor abdominal e alterações do ciclo menstrual. [16]

É extremamente importante que os farmacêuticos estejam bem informados sobre como a contraceção de emergência funciona, bem como suas contraindicações e efeitos colaterais de forma a fornecer informações precisas e confiáveis aos pacientes. Desta forma, é crucial garantir que os utentes entendam o uso adequado da CE, o momento ideal para a tomar, como e quando usar outros métodos contraceativos e quando procurar assistência médica.

ATIVIDADE 3: Preparação de manipulado de cápsulas de minoxidil

No decorrer do meu estágio curricular na farmácia Castro Mendes, auxiliei na preparação de alguns medicamentos manipulados. Um dos medicamentos que preparei com a supervisão da Dra. Cláudia Fonseca foi um manipulado de cápsulas de 2,5 mg de minoxidil. De acordo com o artigo n.º 1 do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, considera-se um medicamento manipulado “(...) qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. O medicamento em questão corresponde a uma fórmula magistral, uma vez que foi “preparado em farmácia de oficina segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina”. [18] O farmacêutico é responsável por garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento manipulado preparado, devendo desta forma seguir as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados aprovadas pela Portaria nº 594/2004, de 2 de junho.[19]

O minoxidil é um potente vasodilatador direto que reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica. Foi usado pela primeira vez no tratamento da hipertensão na década de 1970. No entanto, este tratamento foi associado a efeitos secundários significativos de entre os quais edema periférico, insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar, bem como hipertricose. Após serem descobertos estes efeitos adversos, foram testadas formulações tópicas, demonstrando potencial no tratamento de casos de alopecia não cicatricial. [20, 21] Os numerosos efeitos secundários desta substância impediram que durante muito tempo, fosse utilizado oralmente no tratamento de calvície, no entanto, uma vez que doses de 10–40 mg por dia eram administradas para hipertensão, testou-se a eficácia de dosagens orais mais baixas. De facto, o tratamento com minoxidil oral em doses baixas demonstrou ser eficaz e mais seguro. [20,21]

A prescrição do manipulado em questão requeria 100 cápsulas de 2,5 mg de minoxidil e para proceder à sua preparação recorreu-se ao Formulário Galénico Português. (FGP).[22] A Farmacopeia Portuguesa IX define cápsulas como “preparações farmacêuticas sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole, de forma e capacidade variáveis, contendo geralmente uma dose unitária de substância(s) ativa(s)”. [23] As cápsulas duras variam quanto à sua capacidade, pelo que, de forma a seleccionar o número da cápsula a utilizar, deve ser tida em conta a densidade aparente da substância ativa e dos restantes excipientes. Nesta preparação foram utilizadas cápsulas duras de gelatina nº2.

Esta fórmula é composta pela substância ativa, o minoxidil e o diluente, a microcelulose. Este excipiente é bastante usado na preparação de cápsulas, uma vez que apresenta um conjunto de propriedades que permite homogeneidade no enchimento das mesmas e estabilidade da formulação, para além de facilitar a sua preparação. [24]

Relativamente ao procedimento de preparação, comecei por verificar se a área de trabalho se encontrava limpa e se dispunha de todos os materiais, equipamentos e matérias-primas necessários. Procedi em seguida à desinfecção (com álcool a 70%) e montagem da máquina de enchimento de cápsulas. Pesei a quantidade de matéria-prima (0,25 g) e de excipiente (17,5 g) a usar, em balança analítica previamente calibrada.

Transferi o minoxidil para um almofariz de vidro e incorporei um indicador, a riboflavina (vitamina B2). Por fim, acrescentei à mistura a celulose e procedi à homogeneização da preparação. A riboflavina foi adicionada de forma a facilitar a visualização e certificar que a mistura final com o excipiente se encontrava completamente homogênea, uma vez que se trata de uma quantidade muito pequena de substância ativa. Posteriormente, foi realizado o procedimento de enchimento volumétrico de cápsulas, para isso recorreu-se ao método semi-automático, com recurso a um encapsulador semi-automático.

O passo seguinte consistiu no controlo de qualidade da fórmula magistral, tais como cor, aspeto e uniformidade de massa. Relativamente ao acondicionamento e rotulagem das cápsulas de minoxidil, este foi realizado em frasco de PET branco, bem fechado e devidamente rotulado.

Relativamente ao cálculo do preço de venda ao público, este segue os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho e reflete o preço das matérias-primas, bem como dos materiais de embalagem e ainda o valor dos honorários da preparação. Este último parâmetro tem por base um fator (F) cujo valor é divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística e é atualizado anualmente, variando em proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor.[25]

Esta atividade permitiu-me consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, relativos à preparação de formas farmacêuticas sólidas. Para além disso, pude também explorar a legislação aplicada aos medicamentos manipulados, bem como perceber a importância de garantir as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina.

SECÇÃO B - Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

A 1 de setembro de 2022 iniciei o estágio curricular em farmácia hospitalar no hospital privado de Braga (HPB). Este hospital é um dos integrantes do grupo Trofa Saúde (GTS), uma rede hospitalar constituída por 18 hospitais de gestão privada.

O HPB disponibiliza uma vasta variedade de serviços, de entre os quais serviço de urgências de adultos e pediatria abertos 24 H, gastroenterologia, imagiologia, fisioterapia, internamento, UCI, bloco operatório, bloco de partos, maternidade e ainda consulta externa programada das mais variadas especialidades.

A coordenação de todos os serviços farmacêuticos hospitalares do GTS é assegurada por um farmacêutico especialista em farmácia hospitalar, cargo atualmente desempenhado pela Dra. Patrícia Moura.

A direção técnica dos serviços farmacêuticos do HPB é atualmente assegurada pela Dra. Rita Sá Lima que me orientou durante os dois meses de estágio curricular. A farmácia hospitalar do HPB encontra-se em funcionamento de segunda a sexta-feira entre as 9h00 e as 18h00.

Os serviços farmacêuticos de cada hospital são responsáveis pela reposição dos stocks dos variados serviços e pela preparação e distribuição da dose diária unitária aos doentes do internamento.

Mensalmente, as unidades farmacêuticas de todos os hospitais integrantes do GTS fazem um pedido ao Armazém Central. Este armazém está localizado no hospital central do grupo Trofa Saúde (Senhor do Bonfim) e é responsável por fornecer os medicamentos e produtos de saúde a todas as unidades do grupo Trofa, bem como pela preparação de manipulados e citotóxicos.

O grupo Trofa Saúde utiliza o sistema informático *Thom System* que possibilita a gestão dos medicamentos e produtos farmacêuticos. É este que permite gerar os mapas para a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), criar e satisfazer pedidos de stocks ideais dos variados serviços bem como proceder aos débitos da medicação administrada aos pacientes.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2- Tabela cronológica das atividades desenvolvidas durante o estágio hospitalar

Atividades	Setembro	Outubro
Receção, conferência e armazenamento de encomendas.		
Controlo de prazos de validade e contagem de stocks dos diversos serviços.		
Reposição de stocks ideais de soros, embalagens vazias e fármacos dos diferentes serviços		
Satisfação de pedidos dos serviços		
Observação da validação de prescrições		
Preparação de malas de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)		
Distribuição e observação do preenchimento da documentação de medicamentos sujeitos a controlo especial.		
Fracionamento e embalamento de comprimidos		
Monitorização da temperatura do frigorífico bem como da temperatura e humidade da farmácia.		
Formação de suporte básico de vida		

Todas as manhãs era realizada a verificação da medicação levantada fora do horário de funcionamento da farmácia, bem como o respetivo débito ao utente ou ao serviço. Para além disso procedia-se ainda à validação das prescrições médicas.

Todas as tardes eram preparadas as malas de DIDDU para os Internamentos de Medicina Interna (INT), pós-operatório, neonatologia e caso necessário, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Após a distribuição das malas aos respetivos serviços, procedia-se à verificação dos débitos de medicação do dia anterior, removendo aqueles referentes a medicação não administrada.

A Dra. Rita tinha estipuladas as tarefas a realizar em cada um dos dias da semana, de forma a agilizar a distribuição da medicação aos diferentes serviços.

À segunda-feira era realizada a reposição dos *stocks* da Urgência, INT e UCI. Era ainda efetuada a reposição dos *stocks* de estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos dos diversos serviços.

Todas as terças-feiras procedia-se à reposição dos *stocks* do serviço de fisioterapia e bloco operatório e ainda a reposição do *stock* de estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos deste último.

A quarta-feira era o dia em que se realizava o controlo e verificação de *stocks* e prazos de validade dos serviços de Urgência, INT, neonatologia e bloco de partos. Para além disso, era ainda feita a reposição do *stock* de soros, embalagens vazias e fármacos do bloco de partos.

Às quintas-feiras era novamente realizada a reposição dos *stocks* da urgência, INT, UCI e neonatologia. Era ainda realizada a satisfação do pedido semanal de reposição do *stock* dos serviços de consulta externa e medicina dentária, estes pedidos eram por norma realizados pelos próprios serviços.

Por fim, na sexta-feira era mais uma vez realizada a reposição do *stock* do bloco operatório e além disso, era satisfeito o pedido semanal de reposição do *stock* dos serviços de Imagiologia e esterilização. Uma vez que os serviços farmacêuticos não funcionam ao fim de semana, todas as sextas-feiras eram preparadas três malas de DDDU, com a medicação de sexta-feira, sábado e domingo.

Durante todo o estágio fui responsável pela preparação DDDU, sempre com a supervisão e verificação final da Dra. Rita, de forma a evitar eventuais enganos. Numa fase mais avançada, a preparação dos pedidos e a reposição dos variados serviços foram tarefas que passei a desempenhar autonomamente. Já as tarefas que exigiam o contacto com o sistema informático, foram maioritariamente observacionais.

Fui ainda responsável, sempre com supervisão, pela reposição do *stock* de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos dos diversos serviços. Aqui era necessário o preenchimento do anexo X, constante no decreto-lei nº15/93, de 22 de janeiro. Ao longo dos dois meses de estágio contactei com o procedimento legal necessário à dispensa de outras substâncias sujeitas a controlo especial, nomeadamente hemoderivados e sugamadex. Os hemoderivados acarretam graves riscos de transmissão de doenças infecciosas por via sanguínea, sendo a sua distribuição altamente controlada. O Sugamadex é utilizado, a nível do bloco operatório, para reverter quadros de anestesia geral, tratando-se de um fármaco de elevado custo. O uso de ambas as substâncias, requer o preenchimento de documentos de justificação.

Dia 13 de setembro de 2022 tive ainda a oportunidade de participar na formação de suporte básico de vida ministrada pela Enfermeira Carolina Araújo aos trabalhadores do grupo Trofa Saúde.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

ATIVIDADE 1: Antibioterapia empírica em caso de suspeita de choque séptico

Durante o meu estágio curricular, um paciente foi admitido no serviço de medicina interna polivalente por choque séptico com ponto de partida provável abscesso hepático e colangite. Uma vez que o organismo infeccioso não estava ainda confirmado, foi imperativo recorrer à terapia empírica. Por este motivo, e por mais tarde se ter constatado tratar-se de uma infecção causada por um microrganismo multirresistente, surgiu a necessidade de estudar este caso particular.

A Sepsis consiste numa condição possivelmente mortal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, resultando por sua vez em disfunção de órgãos. [26,27] Já o choque séptico corresponde a anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas em pacientes com sepsis, manifestando-se com hipotensão persistente que requer terapia com agentes vasopressores (de forma a manter a pressão arterial média superior a 65 mmHg) e lactato sérico elevado (superior a 2 mmol/L), apesar de ressuscitação volémica adequada. [26,27,28]

O atraso na administração de antibióticos apropriados está associado a um aumento significativo da taxa de mortalidade. De acordo com as *“Surviving Sepsis Campaign guidelines: international guidelines for management of sepsis and septic shock”*: antimicrobianos apropriados devem ser iniciados na primeira hora após a confirmação do diagnóstico de sepsis, após obtenção de amostras relevantes para cultura (desde que isto não atrase significativamente a administração de antibióticos) [26, 28]

Uma vez que a grande maioria dos pacientes com sepsis grave e choque séptico tem uma ou mais formas de imunocomprometimento, é recomendado que o regime empírico inicial seja amplo o suficiente de forma a abranger a maioria dos patogénicos isolados em infeções associadas a instituições de saúde.[28] Na maioria das vezes, é usada uma combinação de carbapenemos de amplo espectro (por exemplo, meropenemo, imipenemo/cilastatina ou doripenemo) ou penicilina/inibidores de β -lactamases de largo espectro (por exemplo, piperacilina/tazobactam ou ticarcilina/ácido clavulânico). No entanto, várias cefalosporinas de terceira ou geração superior também podem ser usadas, especialmente em regimes de associação.[27]

É de extrema importância considerar o risco de resistência a β -lactâmicos de largo espectro e carbapenemos entre os bacilos gram-negativos em algumas comunidades e unidades de saúde. A adição de um agente gram-negativo suplementar ao regime empírico é recomendada para pacientes com sepsis grave com alto risco de infeção por patógenos multirresistentes (por exemplo, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, etc.). Da mesma forma, em

situações de suspeita de infecção nosocomial com patógenos resistentes ou atípicos, justifica-se a adição de um agente específico do patógeno para aumentar a abrangência. [26,27] Vancomicina, teicoplanina ou outro agente anti-MRSA podem ser usados quando existem fatores de risco para MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). [27] Alguns dos fatores de risco para infecção com MRSA incluem hospitalização recente (últimos 6 meses), imunossupressão, bem como alguns procedimentos realizados durante o internamento, incluindo hemodiálise, colocação de dispositivos vasculares invasivos, colocação de dispositivo de assistência ventricular, cirurgia gastrointestinal, entre outros.[29]

No caso do paciente em questão, o médico optou por iniciar uma terapia empírica com um carbopenemo, o meropenemo e uma vez que se tratava de um indivíduo idoso, recentemente internado, com suspeita de infecção com MRSA associou ainda a vancomicina.

Nas últimas décadas, tem-se notado um elevado aumento de incidência de sepsis causada por fungos. Os antifúngicos devem ser considerados para pacientes de risco, como aqueles que receberam nutrição parenteral total, exposição recente a antibióticos de amplo espectro, víscera abdominal perfurada, estado imunocomprometido, ou quando a suspeita clínica de infecção fúngica é alta.[26] Este utente encontrava-se a receber nutrição parentérica total e tinha sido exposto recentemente a antibióticos de largo espectro, pelo que o médico decidiu associar á sua antibioterapia micafungina.

Face a bacteriemia por KPC, e após análise dos resultados do TSA, o médico prescritor ajustou a antibioterapia para metronidazol e ceftazidima/ avibactam. Foi ainda confirmada fungemia por *Candida albicans* pelo que, foi mantida a micafungina.

ATIVIDADE 2: Notificação de evento adverso: omissão de dose de antibiótico e antifúngico

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 2,6 milhões de doentes de países de médio e baixo rendimento morrem anualmente devido a erros médicos e mais de 138 milhões são prejudicados. Estima-se que este problema mate todos os dias uma média de cerca de sete mil pessoas.[30]

De acordo com a coordenadora de segurança para os doentes da OMS Neelam Dhingra-Kumar, falhas no diagnóstico, prescrição errada de medicamentos e tratamentos, bem como uso inadequado de fármacos são as três principais causas deste elevado número de pessoas afetadas. [30]

A OMS refere ainda que estes números podiam ser mais elevados, considerando que nos países desenvolvidos, um em 10 doentes também é vítima destas falhas médicas. [30]

O farmacêutico, em colaboração com todos os elementos envolvidos na prestação de cuidados, apresenta assim um papel crucial na melhoria da qualidade dos cuidados de saúde e na garantia da segurança do doente.

O grupo trofa saúde possui um sistema de notificação de eventos adversos. A notificação de eventos adversos, erros, ou incidentes, desencadeia posteriormente uma investigação aprofundada que visa identificar as falhas subjacentes e redesenhar o sistema no sentido de prevenir a sua recorrência.[31]

Durante uma das idas à unidade de cuidados intensivos para a distribuição da dose unitária dos pacientes internados, observou-se que uma ampola de ceftazimima+ avibactam e uma ampola de micafungina, tinham voltado para trás na gaveta da unidade do dia anterior. Uma vez que estes fármacos não faziam parte do stock do serviço em questão, os serviços farmacêuticos questionaram a equipa de enfermagem sobre o horário da toma do antibiótico. Efetivamente, este fármaco não tinha sido administrado ao doente, pelo que foi necessário contactar o médico de forma a decidir como deveria prosseguir a terapêutica do utente implicado. Concluiu-se que, uma vez que se aproximava a hora da toma da próxima dose do antibiótico, a melhor solução seria omiti-la. O mesmo não aconteceu com a micafungina, que foi administrada, ainda que fora do horário previsto.

Por se tratar de uma infeção com uma bactéria multirresistente, (acarreta riscos não só para o doente como para a saúde pública) este foi considerado um erro grave, pelo que, e segundo o protocolo de notificação de eventos adversos do hospital, o farmacêutico que detetou o erro, o médico e o enfermeiro-chefe necessitaram de notificar este evento, através do preenchimento de um formulário existente para este efeito.

Este formulário incluía os parâmetros mencionados na Tabela 3.

Tabela 3- Parâmetros do formulário de notificação de eventos adversos

1. Identificação do doente	
2. Causa do evento adverso	
3. Descrição dos factos	
Consequências para o doente	
1. <u>Tipo de dano</u> ☐ Lesão ☐ Fisiopatológico ☐ Outro	
2. Grau de dano	
3. Descrição do dano	
4. Probabilidade de ocorrer novamente	
Medidas adotadas/ sugeridas	
1. Ação de correção	
2. Indique ações de melhoria para evitar este evento	

Neste caso específico, foi sugerida como ação de melhoria, a dupla verificação aquando da administração dos fármacos. Isto porque o sistema informático indicava que a dose tinha sido administrada.

Em conclusão, é de extrema importância estudar os erros que ocorrem no contexto organizacional (instituições de saúde), analisar e identificar as falhas e os fatores que contribuíram para a sua ocorrência pois isto permite otimizar os cuidados de saúde prestados, aumentando a sua segurança e diminuindo as consequências para os utentes.

ATIVIDADE 3: Erro na prescrição do fármaco parecoxib

Durante a validação da prescrição de um paciente submetido a uma cirurgia ortopédica, foi detetada uma possível incongruência na frequência de administração do fármaco parecoxib. A prescrição em causa requirava uma dose de 40 mg de parecoxib administrada de 4 em 4 horas, durante 3 dias.

O parecoxib corresponde a um inibidor seletivo da cicloxigenase 2 (COX 2). A COX é uma enzima mediadora da produção de prostaglandinas e de tromboxano A₂. São conhecidas duas isoformas desta enzima, a COX 1 e a COX 2. Segundo vários estudos, a COX 1 está envolvida na manutenção de funções fisiológicas, entre as quais proteção gástrica e hemostasia. Em contraste, a COX 2 parece estar implicada em processos fisiopatológicos como inflamação, dor e febre. [32] Estas hipóteses levaram ao desenvolvimento de fármacos inibidores seletivos da COX 2 (tais como o celecoxib, refecoxib e etoricoxib). Estes agentes apresentam uma eficácia analgésica comparável aos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) convencionais. Para além disso, não apresentam atividade antiplaquetária em doses terapêuticas, apresentando por isso menores efeitos adversos gastrointestinais em comparação com os AINES convencionais (como o ibuprofeno) [32, 33]

A via mais comum para analgesia pós-operatória é a via oral. No entanto, quando os pacientes apresentam dificuldade em deglutir, por exemplo, no período peri operatório, a administração parenteral (intramuscular, intravenosa, intratecal, etc.) pode ser preferida. Alguns AINEs podem ser administrados por via intramuscular (por exemplo, diclofenac, cetoprofeno e cetorolac), mas essa via pode ser dolorosa por si só. O diclofenac e o cetorolac podem ser administrados por via intravenosa, contudo o cetorolac é contraindicado em pacientes que recebem heparina e em doentes com úlceras gastrointestinais ou com insuficiência renal. [33]

O parecoxib foi o primeiro inibidor da COX 2 passível de administração por via parentérica aprovado na Europa e na Ásia para o tratamento da dor pós-operatória.[34]

É um pró-fármaco do vadecoxib, um AINE seletivo para a COX 2 que apresenta atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Após administração, o parecoxib é hidrolisado pelas carboxiesterases hepáticas na sua forma ativa, o valdecoxib. Este último liga-se seletivamente e inibe a COX 2. Este fenómeno impede a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas, que estão envolvidas na regulação da dor, inflamação e febre. [35]

De acordo com o Resumo das Características do medicamento (RCM), este fármaco deve ser administrado por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), sendo a dose recomendada 40 mg, seguida da administração de 20 mg ou 40 mg de 6 em 6 ou de 12 em 12 horas, conforme necessário, não excedendo os 80 mg por dia.[36]

É de ressaltar o risco cardiovascular dos inibidores específicos da COX 2 pode aumentar com a dose e duração da exposição, devendo por esta razão ser administrada a menor dose diária efetiva durante o menor tempo possível. [36]

Foi assim necessário contactar o médico responsável pela prescrição e alertar para o possível erro. O mesmo concordou com a informação fornecida tendo alterado a prescrição para 40 mg de 12 em 12 horas durante 3 dias.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

2.1. Importância do selênio na tiroide

Enquadramento: O selênio (Se) desempenha funções fundamentais no organismo humano e são-lhe reconhecidos benefícios na manutenção da saúde e prevenção de variadas doenças. Por esta razão, é de extrema importância para o farmacêutico conhecer este micronutriente, bem como os benefícios da suplementação com o mesmo.

Nos últimos anos tem havido um interesse crescente sobre o papel do Se na saúde e particularmente sobre a sua implicância na prevenção das doenças da tiroide.

Assim, decidi focar o desenvolvimento deste tema no elemento químico Se e na sua importância para a glândula da tiroide.

2.1.1. História e fontes de selênio

O Se é um micronutriente essencial descoberto em 1817 pelos químicos Jöns Jacob Berzelius e Johan Gottlieb Gahn. [37] Na década de 1950 foi observado um aumento do interesse nas propriedades biológicas do Se, quando se descobriu que este elemento apresentava efeitos tóxicos. A acumulação deste elemento levou à distrofia do músculo cardíaco e necrose hepática aguda. [37;38]

Sabe-se atualmente que este composto desempenha um papel vital no desenvolvimento animal e em vários processos fisiológicos estando envolvido na síntese de pelo menos 25 selenoproteínas, importantes na regulação de diversas funções do organismo. Mais de metade das selenoproteínas conhecidas encontram-se direta ou indiretamente envolvidas na defesa antioxidante e na manutenção do equilíbrio intracelular. [39]

Este micronutriente pode estar presente sob a forma orgânica, quando incorporado em aminoácidos como substituto do enxofre, como a selenometionina (SeMet) e a selenocisteína (SeCis) e sob a forma inorgânica como o caso do selenito (SeO_3^{2-}) e selenato (SeO_4^{2-}). [37; 39]

Sob a forma orgânica, o Se apresenta melhores características de absorção, sendo por isso a formulação preferível para suplementação ou tratamento. [37;39] A SeMet é encontrada em fontes vegetais (especialmente cereais), levedura enriquecida em Se e outros suplementos de Se. O Se é incorporado nas proteínas do organismo no lugar da metionina; portanto, suplementos contendo SeMet são os que possuem maior quantidade de Se biodisponível.[37;40] Por sua vez, a SeCis, um análogo de Se do aminoácido cisteína, é encontrada principalmente em alimentos de origem animal.[38]

As formas inorgânicas (SeO_4^{2-} e SeO_3^{2-}) são maioritariamente obtidas a partir dos suplementos alimentares.[39]

Maior quantidade de Se pode ser encontrada em alimentos de origem marinha e vísceras, e em menores quantidades, cereais, grãos, produtos lácteos e água. Na maioria das regiões geográficas, a quantidade de Se presente na água potável não é nutricionalmente significativa. [41; 37]

Na crosta terrestre, o Se encontra-se distribuído de forma desigual [37] e o seu teor em alimentos à base de plantas é dependente da quantidade deste elemento no solo. Devido a mecanismos homeostáticos, os animais são capazes de manter concentrações teciduais de Se constantes, pelo que, a concentração de Se no solo tem menor influência nos níveis de Se em produtos de origem animal. [37; 39]

2.1.2. Necessidades dietéticas

O Se é um bioelemento essencial necessário para o funcionamento de todos os organismos. A sua concentração na natureza e no organismo humano pode variar consoante a região geográfica, a dieta e a idade dos indivíduos. [37]

Segundo a OMS, a dose diária recomendada (DDR) deste elemento em adultos corresponde a 55 µg, ao passo que, a dose máxima tolerada (DMT) é de 400 µg por dia.[38; 43] Em crianças, os requisitos de Se são inferiores, como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4- Requisitos de Se em crianças e adolescentes [44]

Idade	Dose diária recomendada (DDR) (µg)	Dose máxima tolerada (DMT) (µg)
0-6 meses	15	45
7-12 meses	20	60
1-3 anos	30	90
4-8 anos	30	150
9-13 anos	40	280
14-18 anos	55	400

Na gravidez e na amamentação, observam-se maiores necessidades metabólicas, desta forma, o aporte de Se requerido é superior. Na gravidez os valores de DDR são de cerca de 60 µg por dia e na amamentação 70 µg por dia. [37; 41]

A concentração máxima de Se é alcançada na idade adulta, sendo que o conteúdo deste elemento no soro parece diminuir progressivamente em indivíduos com mais de 60 anos de idade. [37]

A ingestão média de Se pela população é proporcional à concentração deste elemento no solo. Nos Estados Unidos, onde se detetou um elevado teor de Se no solo, os valores de ingestão média rondam os 90 µg/dia. Já na maioria dos países da Europa, este valor encontra-se inferior ao recomendado, mais concretamente 30 µg/dia. A Finlândia é uma exceção, uma vez que foi implementada uma política de fertilização de solos agrícolas, em que foram adicionados compostos de Se a fertilizantes, o que contornou esta problemática. [45]

Para avaliar o estado nutricional em Se, podem ser utilizadas diferentes amostras tais como plasma ou soro, eritrócitos, urina, cabelos e unhas. A determinação da concentração deste oligoelemento no soro ou plasma, bem como na urina refletem uma ingestão recente. Em contrapartida, a análise em eritrócitos, unhas e cabelo retrata o consumo a longo prazo (meses ou até mesmo anos). Por fim, a quantificação da atividade de enzimas que contem Se, como a glutathione peroxidase (GPx) ou selenoproteína P (SeIP) pode também ser um bom indicador do estado nutricional em Se. [37; 41]

2.1.3. Deficiência em selénio

No corpo humano, a deficiência deste elemento é observada quando sua quantidade no plasma é inferior a 85 µg/L. [37] Geralmente, os sintomas incluem perda de cabelo, infertilidade, fraqueza muscular, cansaço mental, fadiga e sistema imunológico enfraquecido. [37; 38]

A deficiência em Se no organismo humano pode levar a doenças graves, podendo afetar negativamente o funcionamento do sistema cardiovascular. [37] Pode ainda predispor os indivíduos a doenças endémicas como a doença de Keshan e Kashin-Beck. Essas doenças foram identificadas pela primeira vez em mulheres em idade reprodutiva e crianças na China, em áreas onde foram encontradas quantidades muito baixa de Se no solo e nas plantações. [37; 46]

A doença de Keshan está associada ao vírus *Coxsackie B3* e é caracterizada pela degeneração do músculo cardíaco. No caso da doença de Kashin-Beck, é relatada osteoartrite levando à degeneração da cartilagem, ossos e articulações dos braços ou pernas que resulta num crescimento atrofiado e deformidades que levam a movimentos restritos. [46] Estudos epidemiológicos apontam que a deficiência moderada de Se na dieta é capaz de levar ao desenvolvimento de doenças decorrentes da redução da imunidade podendo ainda afetar adversamente o funcionamento do sistema nervoso. [37;47] Este elemento é considerado crucial na redução da virulência do HIV e na diminuição da progressão para síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Em mulheres grávidas, a deficiência deste composto pode prejudicar o desenvolvimento do embrião. [37; 42; 46]

2.1.4. Toxicidade

Apesar do papel essencial do Se para o funcionamento do organismo humano, quando consumido em excesso, este elemento pode ter efeitos prejudiciais. [37; 41]

Algumas das manifestações de toxicidade aguda incluem dor de estômago, dor de cabeça, sintomas respiratórios, alterações na pressão arterial, vômitos e náuseas.[41]

Como já referido, a dose máxima diária admissível corresponde a 400 µg, sendo que, a ingestão oral crônica de elevadas quantidades de Se resulta em selenose, uma condição que se manifesta por meio de sintomas como perda de cabelo, deformação e perda de unhas, descoloração dos dentes, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea, dormência, paralisia e hemiplegia ocasional. [37;41] Um sintoma característico é o odor a alho no hálito exalado devido à presença de um metabolito volátil (o dimetil-seleneto).[37]

Alguns estudos relatam ainda outros desfechos como dermatite, aumento da mortalidade, aumento do risco de diabetes Mellitus tipo 2 e de cancro de próstata.[41]

A toxicidade induzida por Se resulta da elevação de espécies reativas de oxigênio (ERO) intracelular, isto porque, apesar de crucial na produção de enzimas antioxidantes, quimicamente, o Se é capaz de reagir e formar ligações dissulfeto intramoleculares (S-Se) com grupos tiol essenciais. O stress oxidativo gerado pode assim causar danos no DNA e instabilidade no genoma, levando a apoptose celular, comprometimento da função imunológica, citotoxicidade, genotoxicidade e carcinogénese.[48]

Além disso, as interações do Se com outros componentes da dieta, o genótipo individual e a microbiota intestinal são também fatores que influenciam a toxicidade. [41]

2.1.5. Metabolismo

O Se proveniente da dieta, (quer de origem orgânica quer inorgânica) é absorvido maioritariamente no intestino delgado (50-80%) podendo, ainda que menos frequentemente, ser absorvido pelo aparelho respiratório e pela pele. Durante a gravidez, este elemento consegue passar através da placenta e inclusive para o leite materno. [38; 49]

De entre os variados órgãos com capacidade de acumulação de selénio, os que têm uma atividade metabólica muito intensa, como o fígado, rins e tireoide, são os que apresentam maior capacidade de armazenar este elemento. [38]

Nos enterócitos, SeMet e SeCis (selenoaminoácidos) são absorvidos por transporte ativo, utilizando transportadores de aminoácidos. Por sua vez, o selenato é absorvido por mecanismos de transporte passivo. [41;50;51] Ainda nos enterócitos e após absorção,

todas as formas de Se são convertidas em H_2Se e transportadas para a corrente sanguínea ligadas à albumina, alfa globulina, LDL e principalmente VLDL.[41,52]

No fígado, o H_2Se é convertido pela selenofosfato sintetase (SPS 2) em selenofosfato (SP), e incorporado nas selenoproteínas na forma de SeCis. O transporte para outros tecidos como testículos, rins e cérebro ocorre principalmente na forma de SeIP através de endocitose mediada pelo recetor 2 da apoproteína E (apoE2) ou pela megalina. [41;51]

A principal forma de excreção de Se é através da urina, após transformação em formas metiladas menos tóxicas, porém, em situações de consumo excessivo, pode ocorrer excreção respiratória. [41;50;51] Assim, quando a excreção de Se na forma de trimetilselenito ($(CH_3)_3Se$) na urina se torna saturada, ocorre excreção deste elemento químico pelos pulmões sob forma de dimetilselenito volátil ($(CH_3)_2Se$). [51] Em situações de consumo moderado de Se, o principal composto monometilado eliminado pelos rins é um selenoaçúcar, nomeadamente a 1 β -metilseleneN-acetil-D-galactosamina.[41, 51] O Se não absorvido proveniente dos alimentos é incorporado nas secreções biliar, pancreática e intestinal, sendo eliminado nas fezes.[41,52]

Outras vias secundárias utilizadas para a excreção incluem a eliminação a nível do folículo piloso, secreções biológicas e através das unhas.[41]

2.1.6. Importância biológica

Este micronutriente encontra-se difundido em variados tecidos do organismo humano, desempenhando um papel crucial nos mecanismos de defesa contra danos oxidativos. Como referido anteriormente, numerosas enzimas contêm no seu centro ativo Se sob a forma de selenocisteína. [49]

A GPx foi a primeira selenoenzima identificada, sendo composta por 4 subunidades, cada uma delas contendo um átomo de Se sob a forma de SeCis. Esta enzima catalisa a biossíntese da glutathione, um tripéptido que desempenha um papel importante na proteção dos organismos contra a ação oxidativa do peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e peróxidos orgânicos. Na presença de glutathione, os peróxidos são reduzidos a compostos hidroxilo, ou seja, álcool ou água. [37;38]

O aumento da quantidade de glutathione resulta numa intensificação dos processos de desintoxicação, desaceleração seletiva do metabolismo energético nas células tumorais, modificação da permeabilidade das membranas celulares, e estimulação do sistema imunológico do organismo. Assim, as propriedades antioxidantes da enzima e do Se e o seu efeito protetor do DNA poderão ser proveitosas em terapias anticancerígenas. [37;38;49]

Algumas das selenoproteínas mais conhecidas que podem ser encontradas nos mamíferos e a sua respetiva função, estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Selenoproteínas encontradas nos mamíferos e respetiva função [38]

Selenoproteína	Função
Glutathiona peroxidase (GPx) GPX1-citosólica GPX2- gastrointestinal GPX3- extracelular GPX4- fosfolipídica	Catalisa a redução do peróxido de hidrogénio e protege contra stress oxidativo GPX1- Defesa antioxidante GPX2- Função antiapoptótica nas criptas do cólon (ajuda a manter a integridade da mucosa intestinal) GPX3- Antioxidante no líquido extracelular; proteção da tiroide contra o peróxido de hidrogénio em tireócitos e lúmen folicular GPX4- Reduz os hidroperóxidos dos fosfolípidos; regula a apoptose
Iodotironina desiodases (DIO) Tipo I- DIO1 Tipo II- DIO2 Tipo III- DIO3	Produção de hormona tiroideia ativa T3, T3 reversa (rT3) e T2 DIO1- Conversão de T4 para T3 DIO2- Produção local (intracelular) de T3 a partir de T4 DIO3- Produção de rT3 de T4 e T2 de T3
Tiorredoxina redutases (TrxR) TrxR1- citosólica TrxR2 – mitocondrial	TrxR1,- Principal antioxidante a nível celular TrxR2- Regula a proliferação celular
Selenofosfato sintetase-2 (SPS-2)	Presente nos rins, fígado e testículos. Ação na síntese de selenofosfato para a síntese de proteínas e na biossíntese da SeCis.
Selenoproteínas: SelK, SelM, SelN, SelP, SelR, SelS, SelV, SelW e Sel15	Principal fonte de Se no plasma constituindo o principal transportador e distribuidor deste micronutriente. Produzido pelos hepatócitos e assegura a retenção do Se no organismo e promove a sua distribuição para o fígado e tecidos extra-hepáticos, incluindo o seu transporte para o cérebro em condições associadas a défice de nutrientes.

O Se apresenta ainda sinergia com a vitamina E. A interação combinada destes dois compostos resulta na proteção dos órgãos contra os efeitos destrutivos dos radicais livres, protegendo efetivamente as mitocôndrias, o citocromo e as membranas microssomais da oxidação dos ácidos gordos. A administração combinada de Se e vitamina E resulta num efeito imunoestimulante, tendo ainda um papel importante no crescimento e fertilidade. [37, 49]

2.1.7. Selênio e a tiroide

A tiroide é uma glândula endócrina situada na região anterior e inferior do pescoço, cuja principal função é a produção das hormonas tiroxina (T4) e 3,3,5-triiodotironina (T3). Estas hormonas estimulam o metabolismo e afetam o funcionamento de muitos dos sistemas do organismo. A alteração da quantidade das hormonas da tiroide pode desencadear hipotireoidismo ou hipertireoidismo. [53]

A tiroide é constituída por inúmeros folículos, sendo que, cada folículo consiste numa única camada de células epiteliais organizadas em torno de um lúmen central. Este lúmen encontra-se preenchido por uma substância denominada colóide, onde predomina a tireoglobulina (Tg), um complexo proteico iodado produzido pelas células foliculares. Entre os folículos, podem ser encontradas células parafoliculares, produtoras de calcitonina [54] A hormona estimuladora da tiroide (tirotrófina ou TSH) é uma das hormonas mais importantes. Esta é secretada pela hipófise, e tal como o próprio nome indica, tem como função regular a atividade da glândula da tiroide. [55, 56] A estimulação da tiroide pela TSH induz a endocitose da Tg. A Tg sofre posteriormente, ação de enzimas lisossomais levando à produção de T4 e T3 que são libertadas para a corrente sanguínea.[57]

A glândula da tiroide é caracterizada por uma alta concentração tecidual de Se (0,2–2 µg/g), sendo o órgão com maior quantidade de Se por grama de tecido. [38] Este composto é um componente da iodotironina desiodase (DIO) e apresenta um papel determinante na síntese, ativação e metabolismo adequados das hormonas tiroideias. Esta enzima é responsável pela catalisação da desiodação da T4, uma pro- hormona, para a sua forma ativa conhecida como T3 ou para a forma inativa – isómero rT3.[37] A tiroide produz T4 em maior quantidade (cerca de 90%) que T3 (apenas 10%) e rT3 (produzida em quantidades ainda menores). [38]

A desiodação ocorre nos tecidos periféricos, particularmente nos rins, fígado e músculos esqueléticos. Este processo pode ser desregulado pela deficiência de Se no organismo. É possível perceber assim o papel importante do Se no metabolismo adequado das hormonas tiroideias. Desta forma, aquando do diagnóstico de doenças da tiroide, devem ser considerados os níveis deste elemento. [37]

2.1.8. Selênio e as patologias na tiroide

Muitos estudos têm-se focado na importância do Se na função da tiroide e nos processos autoimunes, visando entender se a suplementação com este micronutriente pode ter impacto na evolução das patologias da tiroide.

2.1.8.1. Tiroidite de Hashimoto

O efeito da suplementação com Se na evolução da tiroidite de Hashimoto tem vindo a ser abordada em diversas publicações. Trata-se de uma doença autoimune na qual as células da tiroide são destruídas por meio de processos imunológicos mediados por células e anticorpos. É a causa mais comum de hipotireoidismo nos países desenvolvidos. A fisiopatologia da tiroidite de Hashimoto envolve a formação de autoanticorpos que atacam o tecido tiroideu, desencadeando fibrose progressiva.[58] É uma patologia de difícil diagnóstico e é caracterizada pela presença de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina (TPOAb e TgAb, respetivamente), níveis elevados de TSH e baixos níveis de T4. [38]

A quantidade de Se no organismo afeta a diferenciação de células T. Há evidências de que níveis mais altos de Se desencadeiam uma resposta Th1 e de células T reguladoras, enquanto a deficiência de Se está associada a células e marcadores Th2 elevados. A suplementação com este micronutriente em modelos de ratinho com tiroidite autoimune experimental induzida por tireoglobulina atenuou a resposta Th1, aumentou os níveis de interleucina-2 (IL-2) e reduziu a inflamação e o dano ao tecido tiroideu.[49]

Variados estudos demonstraram a diminuição significativa dos títulos de autoanticorpos e dos níveis de TSH e conseqüentemente o aumento da qualidade de vida após pelo menos 3 meses de suplementação com 200 µg por dia de Se sob a forma de Na₂SeO₃ ou SeMet.[38; 49; 59]

Para além disso, a suplementação com Se em homens saudáveis alterou a expressão genética de leucócitos e diminuiu o número de células T com atividade *natural killer* (NK) no sangue. Estas constatações sugerem efeitos benéficos dos compostos de Se em doenças autoimunes da tiroide e outras glândulas endócrinas podendo ajudar a entender melhor o papel do status de Se na inflamação, reações alérgicas e asma. [49]

Estudos apontam ainda que, em mulheres com risco de tiroidite pós-parto, a suplementação com 200 µg/dia de SeMet durante a gravidez e pós-parto foi responsável por redução dos níveis de TPOAb e diminuição na progressão da tiroidite autoimune. [38;49]

2.1.8.2. Doença de Graves

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune causada por autoanticorpos que se ligam e ativam o recetor da hormona estimuladora da tiroide (TSHR). A estimulação crónica do TSHR resulta numa glândula da tiroide hiperativa, observando-se um aumento da

síntese e libertação de hormonas da tiroide. [60, 61] A DG é a causa mais comum de hipertiroidismo em adultos e é caracterizada por níveis séricos de TSH diminuídos e níveis aumentados de tiroxina livre (FT4) e/ou triiodotironina (T3). Na DG, o estado metabólico basal dos pacientes é acelerado, resultando num aumento acentuado da proporção de radicais livres e ERO.[62]

Estudos recentes demonstraram que pacientes em que foi associada suplementação com Se ao tratamento com metimazol apresentaram maior diminuição de FT4 e FT3, aumento do nível de TSH e diminuição do nível de TRAb que pacientes tratados somente com o fármaco. [38; 62]

Num estudo controlado e randomizado com duração de 6 meses, comparando o tratamento com 100 µg de selenito de sódio (Na_2SeO_3) administrado duas vezes ao dia com 600 mg de pentoxifilina ou placebo, apenas o tratamento com Na_2SeO_3 apresentou associação significativa com melhoria na qualidade de vida, redução de manifestações oculares, conhecidas como orbitopatas de Graves, e uma progressão mais lenta da doença [38; 63]

2.1.8.3. Presença de nódulos e alteração do volume da tiroide

Estudos científicos constataram haver uma relação inversa entre a concentração de selénio no plasma ou na urina e o volume da glândula da tiroide. Pensa-se que baixas concentrações séricas de selénio estão associadas a maior risco de desenvolvimento de nódulos na tiroide e de aumento do volume desta glândula. [38; 64]

Um estudo realizado na China, comparando indivíduos residentes em zonas geográficas com concentrações de selénio no solo muito díspares concluiu que a prevalência de doenças da tiroide (como hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, tiroidite autoimune e glândula da tiroide aumentada) era significativamente inferior em regiões com níveis adequados de selénio no solo.[64]

2.1.9. Suplementos comercializados em farmácia comunitária

Estão disponíveis no mercado diversos suplementos alimentares, nos quais o Se pode estar presente sozinho ou combinado com outros compostos. Pode ainda ser apresentado sob diferentes formas químicas nomeadamente SeMet, leveduras enriquecidas com Se, SeCis, Na_2SeO_3 , Na_2SeO_4 e selenito de hidrogénio. [37]

As leveduras enriquecidas com Se consistem em células de levedura (mais comumente *Saccharomyces cerevisiae*) que são cultivadas em condições ótimas de fermentação na

presença de fontes de carbono, nitrogénio, oxigénio e fósforo e uma fonte definida de Se. A levedura enriquecida é posteriormente inativada pelo calor e transformada em pó.[65] Como já referido, a SeMet é geralmente a forma de selénio que apresenta melhores características de absorção no organismo humano, sendo por isso a forma mais abundante nestas formulações, seguida da selenocisteína.[37; 65]

Apresentam-se em seguida alguns exemplos de suplementos comercializados em farmácia comunitária:

Selenium-ACE® - Para além do Se este suplemento apresenta ainda na sua composição vitamina A, C, D e E que reforçam a ação antioxidante. Contribui para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis e ainda para um normal funcionamento do sistema imunitário. Cada comprimido contém 100 µg de Se sob a forma de levedura enriquecida em Se.[66]

BioActivo® selénio + zinco- Contém levedura de Se orgânico (SelenoPrecise ®), zinco e vitaminas C, E e B6. Tal como o selenium ACE, este medicamento contém 100 µg de Se. Contribui para o funcionamento normal do sistema imunitário e para a proteção das células contra o stress oxidativo.[67]

Pure Encapsulations® selénio- Protege contra os danos oxidativos, apoia o sistema imunitário e contribui para a função tiroideia normal e espermatogénese. Cada cápsula apresenta na sua composição 40 mg de L selenometionina fornecendo 200 µg de Se elementar. [68]

Advancis® vit C+ Equinácea- Indicado para o reforço do sistema imunitário, este suplemento alimentar contém equinácea, vitamina C, zinco e Se. Existe na forma de comprimidos ou comprimidos efervescentes, sendo que, cada comprimido contém 55µg de Se sob a forma de Na_2SeO_3 . [69]

É possível constatar que as doses de Se presentes na maioria dos suplementos vão de encontro às estudadas em ensaios clínicos. Embora uma ingestão diária de aproximadamente 70 µg de Se seja considerada segura para a saúde, [38] é importante ressaltar que esse mineral possui uma janela terapêutica relativamente estreita sendo por isso imprescindível advertir a população sobre a necessidade de cuidado com o seu consumo. [37; 38]

2.1.10. Conclusão

A manutenção de uma concentração fisiológica de Se por meio de uma dieta equilibrada ou, alternativamente, através da suplementação é um pré-requisito não só para prevenir doenças da tiroide, mas também para manter a saúde geral.

Com este tema, foi possível compreender que a suplementação de Se em doentes com tiroidite de Hashimoto e ingestão reduzida desse micronutriente pode ser útil, mesmo para aqueles que já se encontram em tratamento com levotiroxina, embora sejam necessários mais estudos para confirmar este benefício. Também em pacientes com orbitopatia de Graves leve a moderada, a suplementação de Se demonstrou ser benéfica.

Apesar das evidências de que o Se exerce um papel fundamental no organismo, a ideia dos consumidores de que a suplementação com este elemento apresenta apenas efeitos positivos é errada.

O farmacêutico pode ser uma parte ativa no aconselhamento da população acerca desta temática, alertando para os possíveis prejuízos implicados em casos de ingestão excessiva, em particular, em indivíduos com valores séricos normais ou elevados. A suplementação só deve por isso ser ponderada após caracterização da situação nutricional de modo a minimizar os efeitos indesejáveis.

Este tema foi exposto como formação interna da equipa da Farmácia Castro Mendes. A respetiva apresentação PowerPoint está presente no **ANEXO A**.

2.2. Citisiniclina na cessação tabágica

Enquadramento: Apesar dos constantes esforços coletivos no sentido de diminuir o consumo do tabaco, esta prática ainda se encontra muito presente na sociedade atual. Assim, a cessação tabágica é fundamental para a saúde pública, uma vez que diminui de forma significativa o risco de desenvolvimento de variadas doenças graves.

O farmacêutico desempenha um papel crucial na promoção da cessação tabágica, intervindo na orientação dos pacientes sobre os riscos do tabagismo, bem como das vantagens da cessação, recomendar o método mais adequado a cada doente e esclarecer possíveis dúvidas acerca do esquema terapêutico.

Este tema irá abordar algumas das terapias farmacológicas mais utilizadas atualmente, focando-se particularmente na citisiniclina e no seu potencial na cessação tabágica.

2.2.1. Impacto do tabaco na saúde

O uso do tabaco é um dos principais problemas de saúde pública e é considerada a maior causa evitável de morbilidade e mortalidade em todo o mundo.[70] Segundo a OMS, estima-se que o consumo do tabaco seja responsável por matar mais de 8 milhões de pessoas por ano sendo que cerca de 1,2 milhões das mortes são resultado de exposição ao fumo passivo. Em 2020, 22,3% da população global consumia tabaco, 36,7% de todos os homens e 7,8% das mulheres do mundo.[71]

Sabe-se que os fumadores apresentam uma expectativa de vida em média 10 anos inferior à dos não fumadores. Para além disso, metade dos fumadores perde cerca de 20 anos de vida saudável devido a doenças relacionadas com o tabaco. [70; 71]

Este composto está envolvido na fisiopatologia de vários tipos de neoplasias malignas, não só pulmonares. É identificado como a primeira causa de doenças respiratórias crónicas, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Fumadores apresentam ainda um risco muito aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares como enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e doenças arteriais periférica, sendo que, em todo o mundo, 10-30 % das mortes por doença cardiovascular estão relacionadas com o tabagismo. Em doentes com hipertensão, mesmo que com o controlo ideal dos valores de pressão arterial, o tabagismo foi associado a marcadores precoces de aterosclerose. Não fumadores expostos a fumo passivo apresentam também um risco cardiovascular aumentado em 25 a 30%. [70]

2.2.2. Mecanismo de ação da nicotina

O principal agente psicoativo presente no tabaco e nos cigarros eletrônicos é a nicotina, uma amina terciária. Este composto atua como um agonista dos recetores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) que se localizam no sistema nervoso central e periférico. [72]

Os nAChRs correspondem a canais iônicos pentaméricos constituídos por várias combinações de subunidades $\alpha 2$ - $\alpha 7$ e $\beta 2$ - $\beta 4$, tendo a acetilcolina (ACh) como seu ligando endógeno. [72]

Os subtipos mais frequentemente encontrados no cérebro são os $\alpha 3\beta 4$ heteroméricos e os $\alpha 7$ homoméricos, enquanto os subtipos $\alpha 3\beta 4$ são expressos maioritariamente nos gânglios autonômicos do sistema nervoso periférico. [73]

Quando a nicotina se liga a estes recetores, ocorre uma alteração conformacional que abre o poro interno e permite o influxo de íons de sódio e cálcio. Nas membranas pós-sinápticas, esta ativação pode desencadear a geração de potencial de ação e modular a expressão genética por meio de sistemas de segundos mensageiros mediados por cálcio. Adicionalmente, os nAChRs também estão localizados nas membranas pré-sinápticas, onde modulam a liberação de neurotransmissores. No entanto, após a ativação, os nAChRs ficam dessensibilizados, o que significa que a ligação de ligandos não irá abrir novamente o canal. [72; 74, 75]

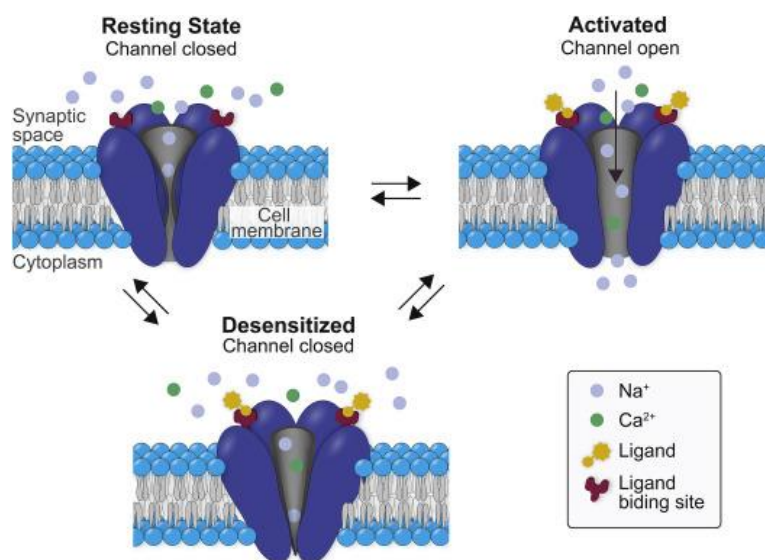


Figura 1: Representação dos três principais estados funcionais dos nAChR [76]

Os nAChRs, compostos por diferentes combinações de subunidades α e β , apresentam variações na capacidade de se ligarem à nicotina, na sua eficácia e na sua taxa de dessensibilização. A sua expressão varia conforme a região do cérebro e o tipo de célula

em que se encontram. Os recetores $\alpha 4\beta 2$ são os principais mediadores da dependência da nicotina. [72;76]

2.2.3. Farmacodinâmica do efeito aditivo

A nicotina apresenta efeitos recompensadores e efeitos aversivos (que incluem náuseas e tonturas), sendo que a probabilidade de uso continuado da substância é dependente da dose e de outros fatores, como sensibilidade interindividual e tolerância. Conforme os indivíduos adotam padrões mais frequentes de consumo, a nicotina parece induzir mudanças farmacodinâmicas nos circuitos cerebrais, resultando numa redução da sensibilidade às propriedades aversivas da substância.[72]

Assim, as propriedades viciantes da nicotina envolvem a integração de sinais contrastantes de múltiplas regiões cerebrais que processam recompensa e aversão.[72; 77]

O efeito de recompensa da nicotina tem sido atribuído à via mesolímbica, que consiste em neurónios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral (VTA) para o núcleo accumbens (Nac). Quando estes neurónios são estimulados pela nicotina desencadeiam aumentos significativos dos níveis de dopamina extracelular dentro do Nac.[72; 77]

Em contraste, as propriedades aversivas da nicotina, que limitam o consumo da substância e atenuam os

sintomas de abstinência envolvem neurónios que se projetam da habênula medial (MHb) para o núcleo interpeduncular (IPN) via *fasciculus retroflexus*. [72,74,81]

Regiões adicionais do cérebro também foram implicadas em vários aspetos da dependência da nicotina, como o córtex pré-frontal (PFC), pálida ventral (VP), núcleo do trato solitário (NTS) e ínsula. Todas estas regiões do cérebro estão direta ou indiretamente interconectadas como circuitos integrativos para conduzir os comportamentos de procura e consumo de drogas.[72]

Quando o indivíduo entra em estados de abstinência (como diariamente, durante o sono noturno ou durante as tentativas de parar), é experienciada sintomatologia característica, que pode incluir irritabilidade, inquietação, tremores, sudorese, dores de cabeça, sono

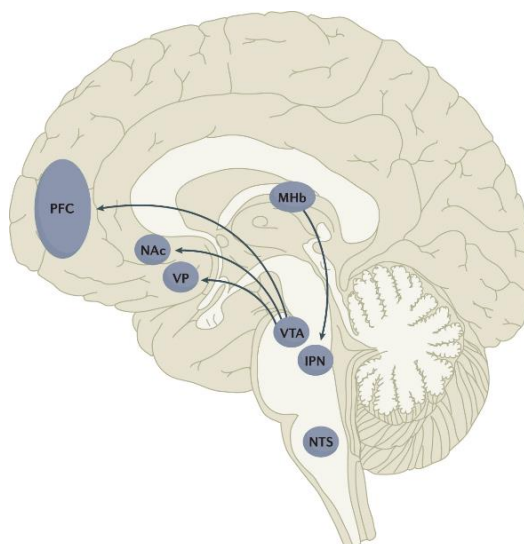


Figura 2: Principais regiões do cérebro implicadas no efeito aditivo da nicotina.[72]

interrompido, défices de aprendizagem ou memória, dificuldade de concentração, ansiedade e aumento do apetite. Estes sintomas afetivos e cognitivos negativos levam a uma intensificação da preocupação em obter e consumir a nicotina que posteriormente levam à recaída. [72] Os sintomas de abstinência de nicotina manifestam-se 4 a 24 horas após a interrupção do consumo de produtos com nicotina e tendem a ser mais intensos nos primeiros dois a três dias depois de parar de fumar e melhoram no prazo de duas a quatro semanas.[78]

2.2.4. Terapias farmacológicas

Estão disponíveis diversas estratégias farmacológicas para a cessação tabágica. As principais abordagens clínicas incluem terapêutica de substituição da nicotina (TSN), vareniclina, bupropiona e citisiniclina.[70]

2.2.4.1. Terapêutica de substituição da nicotina (MNSRM)

Esta estratégia consiste numa administração em menores quantidades de nicotina e de forma mais controlada do que a cedida pelo tabaco. Desta forma, a nicotina é absorvida mais lentamente, gerando picos sanguíneos mais baixos, mas prolongados, em comparação com os cigarros tradicionais, reduzindo assim os efeitos recompensadores e os sintomas de abstinência [70]

A TSN visa não só estimular os recetores de nicotina, eliminando assim o desejo de fumar (esse efeito é imediato) como também reduzir o número dos recetores referidos (este efeito é mais lento podendo demorar semanas, diminuindo progressivamente a dependência do tabaco).[70; 82]

Existem variados tipos de TSN, sob a forma de comprimidos para mastigar, pastilhas, sprays bucais e adesivos transdérmicos. [70]

Os adesivos transdérmicos são os mais utilizados uma vez que fornecem nicotina a uma taxa relativamente estável, portanto, são as vias de administração mais adequadas para reduzir os sintomas de abstinência. Por outro lado, comprimidos para mastigar, pastilhas e sprays bucais (TSNs de "alívio") reduzem os sintomas mais rapidamente do que os adesivos, no entanto fornecem uma cobertura basal pior.[70;82]

A terapia de reposição de nicotina geralmente dura 12 semanas, no entanto, dependendo do grau de dependência do paciente, podem ser necessários períodos mais extensos. A TSN de longo prazo não está associada ao aumento da incidência de danos. [70]

Pode ainda recorrer-se a uma terapia combinada, em que são usados os pensos transdérmicos, que como já referido tem uma ação mais eficaz, com outro tipo de TSN de ação mais rápida. [70,82]

2.2.4.2. Vareniclina (MSRM)

A vareniclina foi aprovada como um fármaco para a cessação tabágica somente comercializado exclusivamente sob prescrição médica em 2006 pela *Food and Drug Administration* (FDA) sob o nome comercial Chantix®, e pela *European Medicines Agency* (EMA) sob o nome comercial Champix®.[83]

Trata-se de um tratamento farmacológico não nicotínico. A vareniclina atua como um agonista parcial dos recetores $\alpha 4\beta 2$. Este fármaco ativa seletivamente os nAChR $\alpha 4\beta 2$ causando liberação moderada e sustentada de dopamina mesolímbica. [84]

O efeito da vareniclina no recetor $\alpha 4\beta 2$ é de apenas 50% em comparação com o efeito da nicotina, ainda assim, é capaz de aliviar os sintomas de desejo e abstinência (como resultado da sua atividade agonista). Este fármaco apresenta ainda atividade antagonista ligando-se aos recetores nACh e impedindo a ligação da nicotina. Desta forma, é promovida a cessação tabágica, ao mesmo tempo em que são mantidos os níveis de dopamina no cérebro. [70]

Posologia:

A dose recomendada de vareniclina é de 1 mg duas vezes por dia. No entanto, na primeira semana deve ser seguido um esquema específico até atingir esta dose.[70; 85]

Tabela 6- Esquema posológico recomendado na primeira semana de tratamento com vareniclina [85]

Dias	Dosagem
1º ao 3º dia	0,5 mg uma vez por dia
4º ao 7º dia	0,5 mg duas vezes por dia
8º dia até ao final do tratamento	1 mg duas vezes por dia

Deve ser estabelecida uma data específica para parar de fumar, sendo que o tratamento com este fármaco deverá ser iniciado 1 a 2 semanas antes desta data.[85]

Geralmente, o tratamento tem duração de 12 semanas. Após este período, se o tratamento for bem-sucedido, pode prolongar-se a terapêutica por mais 12 semanas para a manutenção da abstinência. [85]

Várias meta- análises sugerem que a vareniclina é tão eficaz quanto a TSN combinada. Estas duas abordagens são consideradas terapias de primeira linha, especialmente em pacientes com doença cardiovascular. [70]

Os laboratórios Pfizer® suspenderam em setembro de 2021 a comercialização de todos os lotes de Champix®, uma vez que foi detetada a presença de N-nitrosaminas, mais concretamente N-nitrosovareniclina, acima do limite de ingestão diária aceitável, determinado pela FDA e EMA. [86] As nitrosaminas são classificadas como substâncias potencialmente carcinogénicas em humanos, podendo estar presentes em níveis muito baixos em água e alimentos, incluindo carnes curadas e grelhadas, laticínios e vegetais. Apesar disto, em caso de exposição acima dos níveis aceitáveis por longos períodos de tempo pode aumentar o risco de cancro. Assim, por precaução, a distribuição do fármaco em questão foi interrompida e ainda não há data para que seja retomada. [87]

2.2.4.3. Bupropiona (MSRM)

A bupropiona corresponde a um antidepressivo atípico, pertencente à classe das aminocetonas. O efeito farmacológico da bupropiona resulta da inibição da recaptação de catecolaminas, nomeadamente dopamina e norepinefrina, prolongando assim a sua permanência na fenda sináptica e consequentemente a duração da ação. Parece ainda ter um papel antagonista dos nAChRs.[70; 88]

A bupropiona deve ser iniciada antes do dia planeado para parar de fumar. O paciente deve definir uma data específica para parar nas primeiras 2 semanas de terapia. Os níveis sanguíneos de estado estacionário são geralmente alcançados após 1 a 2 semanas de tratamento. Se o paciente não conseguir parar dentro da data prevista, é possível adiar a suspensão do tabagismo até à terceira ou quarta semana de tratamento ou quando a abstinência for atingida. [88]

A dose máxima e recomendada de bupropiona é de 300 mg por dia (150 mg duas vezes ao dia). Esta dosagem pode ser reduzida para 150 mg por dia se o paciente não tolerar a dose máxima ou no caso de ocorrência de reações adversas. [70; 88]

Deve ser tomado especial cuidado em pacientes com doença hepática ou renal, sendo a dose recomendada nestas circunstâncias 150 mg por dia. As contraindicações ao uso de bupropiona são gravidez e amamentação, história de convulsões, epilepsia, neoplasias cerebrais e cranianas, diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa,

descontinuação simultânea de álcool ou sedativos/benzodiazepínicos, uso atual de inibidores da monoaminoxidase ou uso de desses fármacos nos últimos 14 dias. [70, 89]

2.2.4.4. Citisiniclina (MNSRM)

A citisiniclina ou citisina é o principal alcaloide nas plantas da subfamília *Faboideae* da família *Fabaceae*. (ou *Leguminosae*) como a *Laburnum anagyroides* ou *Cytisus laburnum*. [73]

Foi descoberta em 1818 e isolada em 1862, sendo que a sua estrutura química apenas foi conhecida em 1931. Devido ao sucesso clínico de um dos seus análogos, a vareniclina, esta molécula despertou o interesse da comunidade científica.[73]

Foi usado na URSS em substituição da lobelina como um estimulante respiratório, e, desde 1960, tem sido usado na cessação tabágica na Bulgária e outros países da Europa Central e Oriental. Apesar de já ser utilizada há muito tempo, só recentemente é que se observaram progressos significativos no conhecimento e compreensão do potencial desta molécula na terapêutica. [73; 90] A citisiniclina é o princípio ativo do fármaco de venda livre, o Dextazin®. [91]

Mecanismo de ação:

A citisina é um agonista parcial dos recetores nACh $\alpha 4\beta 2$ e um agonista total dos recetores nACh $\alpha 6\beta 2$, sendo que, em doses baixas pode ativar os nAChRs das vias de recompensa mesolímbicas desencadeando, à semelhança da nicotina a libertação de dopamina. [73;90] Verifica-se, no entanto, que a citisiniclina apresenta menor eficácia na libertação de dopamina do que a nicotina. [90]

Para além disso, a citisiniclina inibe a estimulação sensorial da nicotina e diminui os sintomas de abstinência. [70; 73]

Características físico-químicas:

A nível físico-químico, a citisina protonada é muito hidrofílica, e mais lipofílica em meio básico, sendo desta forma facilmente solúvel em fluidos gastrointestinais, no entanto, apresenta uma permeabilidade gastrointestinal limitada. É a combinação destas propriedades que contribui para a baixa biodisponibilidade apresentada pela citisiniclina. [73, 79]

Vários estudos pré-clínicos constataram que as concentrações cerebrais são menores do que as de doses iguais de nicotina ou vareniclina devido à sua baixa lipofilicidade e,

provavelmente, à existência de um mecanismo de efluxo cerebral ainda desconhecido. [73; 80] Verificou-se que no cérebro não atinge mais de 30% da sua concentração plasmática, enquanto a concentração cerebral de nicotina nas mesmas condições é de 65% da sua concentração plasmática. Estes dados sugerem baixa penetração da BHE. [73]

Para além disso, a citisina não é metabolizada, mas sim excretada inalterada na urina. [73; 91]

Posologia:

O tratamento tem a duração de 25 dias e o consumo do tabaco deve ser interrompido até ao 5º dia de tratamento. Uma vez que pode desencadear um aumento de reações adversas, o consumo do tabaco não deve ser continuado durante a terapêutica. Cada comprimido contém 1,5 mg de citisiniclina. [91]

Deve ser seguido o seguinte esquema posológico apresentado na Tabela 7.

Tabela 7- Esquema posológico recomendado no tratamento com Dextazin ®.[91]

Dias	Dosagem	Dose máxima diária
1º ao 3º dia	1 comprimido de 2 em 2 horas	6 comprimidos
4º ao 12º dia	1 comprimido de 2,5 em 2,5 horas	5 comprimidos
13º ao 16º dia	1 comprimido de 3 em 3 horas	4 comprimidos
17º ao 20º dia	1 comprimido de 5 em 5 horas	3 comprimidos
21º ao 25º dia	1 a 2 comprimidos por dia	Até 2 comprimidos

Efeitos secundários:

As reações adversas mais frequentes são maioritariamente a nível gastrointestinal e incluem náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal superior e boca seca. Estas estão descritas principalmente nos primeiros dias da utilização uma vez que exigem uma dose diária mais elevada. Também podem ocorrer perturbações do sono, dores de cabeça e tonturas.[91]

Eficácia clínica

Foram realizados variados estudos no sentido de comparar a eficácia da citisiniclina com outras terapias farmacológicas usadas na cessação tabágica. [83; 92; 93]

Evidências clínicas indicam que a farmacoterapia com citisiniclina pode ser mais eficaz na cessação tabágica do que a terapia de reposição de nicotina. [83]

Um estudo recente comparou a eficácia da citisiniclina com a vareniclina e através da análise da taxa de abstinência. Para isso foram reunidos dois grupos de participantes. Um foi tratado com citisiniclina durante 25 dias e outro grupo com o tratamento padrão da

vareniclina durante 12 semanas. Este estudo demonstrou que citisiniclina é bem tolerada e, em comparação com a vareniclina, apresentou menores efeitos adversos, como náuseas. Quimicamente, sabe-se que a citisiniclina apresenta menor afinidade para os recetores 5HT_{3A}, (implicados na indução do vomito), o que pode explicar a menor frequência deste efeito secundário. [92]

Um estudo randomizado controlado realizado na Nova Zelândia confirmou que a citisiniclina é pelo menos tão eficaz quanto a vareniclina na cessação tabágica reforçando igualmente o surgimento de menores efeitos secundários no grupo tratado com citisiniclina. [93]

A vareniclina tem sido alvo de um maior número de estudos e ensaios clínicos, no entanto, como referido anteriormente, este fármaco não se encontra atualmente disponível no mercado.[73]

Novos derivados:

Têm sido reunidos esforços no sentido de sintetizar derivados novos e mais específicos, apesar de se tratar de uma tarefa difícil dada a complexidade da síntese laboratorial destas moléculas. [73]

Assim, os principais objetivos da modificação estrutural da citisiniclina, passam por aumentar a sua lipofilicidade, permitindo maior permeabilidade através da BHE, e ainda diminuir a sua provável excreção do cérebro.[73]

2.2.5. Conclusão

É de extrema importância para o farmacêutico conhecer as diferentes alternativas farmacoterapêuticas disponíveis para a cessação tabágica, bem como a respetiva eficácia. Só desta forma é possível um aconselhamento e acompanhamento individualizado aos utentes, evitando assim eventuais recaídas.

As terapias farmacológicas mais utilizadas incluem TSN, vareniclina, bupropiona e citisiniclina. No entanto, a vareniclina não se encontra atualmente disponível no mercado. Os múltiplos efeitos farmacológicos e atividades toxicológicas da citisiniclina e dos seus alcaloides similares encontrados em várias plantas têm sido explorados desde a antiguidade devido aos seus efeitos terapêuticos.

Foi possível constatar que, em comparação com outras opções no mercado, a citisiniclina é um fármaco muito vantajoso, pelo facto de apresentar menores efeitos adversos, bem como um período de tratamento mais curto aliado a elevada eficácia.

Conclusão global

Ao longo dos 6 meses de estágio curricular em farmácia hospitalar e farmácia comunitária, pude vivenciar a realidade da profissão farmacêutica e adquirir novas competências, determinantes para o meu futuro profissional, bem como, aplicar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me compreender o papel essencial do farmacêutico para o funcionamento da complexa estrutura hospitalar, dada a sua intervenção na utilização e gestão dos medicamentos, sendo por isso determinante na qualidade dos serviços de saúde e no sucesso da terapia dos doentes.

Em farmácia comunitária pude constatar a importância do farmacêutico junto da sociedade, sendo muitas das vezes, o primeiro profissional a que os utentes recorrem em questões de saúde. Assim, pude verificar o quão fundamental é a profissão farmacêutica na promoção do uso correto e seguro do medicamento. Percebi ainda a importância do acompanhamento permanente dos desenvolvimentos científicos e avanços tecnológicos relativos ao uso do medicamento, para a otimização do exercício profissional.

Finalizo assim a minha formação universitária apta para ingressar no mercado de trabalho, tendo esta sido uma experiência desafiante e acima de tudo enriquecedora.

Bibliografia

- [1] Scott AJ, Webb TL, Martyn-St James M, Rowse G, Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2021;60(101556):101556. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101556>
- [2] Nelson KL, Davis JE, Corbett CF. Sleep quality: An evolutionary concept analysis. *Nurs Forum* [Internet]. 2022;57(1):144–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/nuf.12659>
- [3] Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: Methodology and discussion. *Sleep* [Internet]. 2015;38(8):1161–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4886>
- [4] Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* [Internet]. 2022;269(1):205–16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10381-w>
- [5] Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-counter agents for the treatment of occasional disturbed sleep or transient insomnia: A systematic review of efficacy and safety. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2015;17(6). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.15r01798>
- [6] Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* [Internet]. 2017;39(6):559–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
- [7] Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: The role of melatonin. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(10):3480. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13103480>
- [8] Miller MA, Mehta N, Clark-Bilodeau C, Bourjeily G. Sleep pharmacotherapy for common sleep disorders in pregnancy and lactation. *Chest* [Internet]. 2020;157(1):184–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.026>
- [9] Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders-A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Integr Med* [Internet]. 2020;25:2515690X20967323. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/2515690X20967323>
- [10] Sociedade Portuguesa de Contraceção. Recomendações sobre contraceção de emergência. Disponível em: www.spdc.pt

- [11] Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência [Internet]. [consultado a 21 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/contracepcao_emergencia_10852746935cb5ec20ac8c7.pdf
- [12] Vrettakos C, Bajaj T. Levonorgestrel. StatPearls Publishing; 2022
- [13] Kim A, Bridgeman MB. Ulipristal acetate (ella): A selective progesterone receptor modulator for emergency contraception. P T. 2011;36(6):325–31.
- [14] Resumo das Características do Medicamento, EllaOne. Infarmed [Acedido 22 fevereiro 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
- [15] Sociedade Portuguesa de Contraceção. Guia Prático Contraceção de Emergência (CE). Disponível em: www.spdc.pt
- [16] Ordem dos Farmacêuticos. Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência. Manual de Apoio. Ordem dos Farmacêuticos, 2011.
- [17] Resumo das Características do Medicamento. Postinor. Infarmed 2021 [Acedido 22 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [18] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário da República, 1ª série. [acedido a 12 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
- [19] Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Diário da República, 1.ª série-B, n.º 129, 2004, 3441-3445. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf>
- [20] Villani A, Fabbrocini G, Ocampo-Candiani J, Ruggiero A, Ocampo-Garza SS. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2021;35(7):1485–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17216>
- [21] do Nascimento IJB, Harries M, Rocha VB, Thompson JY, Wong CH, Varkaneh HK, et al. Effect of oral minoxidil for alopecia: Systematic review. Int J Trichology [Internet]. 2020;12(4):147–55. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/ijt.ijt_19_20
- [22] Formulário Galénico Português. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento - Associação Nacional das Farmácias. 2001.
- [23] Infarmed. Farmacopeia portuguesa 9. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008
- [24] Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2ª ed. American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Press; 1994.

- [25] Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Diário da República, série I-B. [acedido a 20 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/769-2004-517633>
- [26] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med [Internet]. 2021;49(11):e1063–143. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000005337>
- [27] Sepsis and septic shock: Guideline-based management | Cleveland Clinic Journal of Medicine (ccjm.org)
- [28] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am [Internet]. 2020;104(4):573–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
- [29] Salangsang J-AM, Harrison LH, Brooks MM, Shutt KA, Saul MI, Muto CA. Patient-associated risk factors for acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a tertiary care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2010;31(11):1139–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1086/656595>
- [30] Patient safety [Internet]. Who.int. [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
- [31] Wolf ZR, Hughes RG. Error reporting and disclosure. Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
- [32] Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Intravenous parecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2008;(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004771.pub3>
- [33] Dynastat 40mg Powder for Solution for Injection - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. Org.uk. [Acedido a 19 dezembro 2022]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1606/smpc>
- [34] Li X, Zhou P, Li Z, Tang H, Zhai S. Intravenous parecoxib for pain relief after orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. Pain Ther [Internet]. 2022;11(3):771–87. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40122-022-00400-1>
- [35] PubChem. Parecoxib [Internet]. Nih.gov. [Acedido a 19 dezembro 2022]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Parecoxib>
- [36] Resumo das Características do Medicamento, Dynastat. Infarmed. 2021 [Acedido a 19 dezembro 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

- [37] Kieliszek M. Selenium–Fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* [Internet]. 2019;24(7):1298. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [38] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [39] Wang Z, Kong L, Zhu L, Hu X, Su P, Song Z. The mixed application of organic and inorganic selenium shows better effects on incubation and progeny parameters. *Poult Sci* [Internet]. 2021;100(2):1132–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.10.037>
- [40] Waegeneers N, Thiry C, De Temmerman L, Ruttens A. Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* [Internet]. 2013;30(2):278–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2012.746474>
- [41] Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, Pinheiro FI, Cobucci RN, Pedrosa LFC. Selenium in human health and gut microflora: Bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases. *Front Nutr* [Internet]. 2021;8:685317. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.685317>
- [42] Santhosh Kumar B, Priyadarsini KI. Selenium nutrition: How important is it? *Biomed Prev Nutr* [Internet]. 2014;4(2):333–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.01.006>
- [43] International Programme on Chemical Safety, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. Selenium: Environmental health criteria Ser. 58. Genève, Switzerland: World Health Organization; 1987
- [44] Selenium [Internet]. Nih.gov. [acedido a 26 janeiro 2023]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/?print=1>
- [45] Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(3):1494–537. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7031494>
- [46] Prabhu KS, Lei XG. Selenium. *Adv Nutr* [Internet]. 2016;7(2):415–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3945/an.115.010785>
- [47] Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. 2022 [Acedido a 25 janeiro 2023]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489289/>
- [48] Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [acedido a 22 fevereiro 2023];2017:1–13. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/7478523>

- [49] Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 [Acedido a 20 janeiro 2023];22(5):392–401. Disponível em: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Fulltext/2015/10000/Selenium_and_the_thyroid.12.aspx
- [50] Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2015;35(1):109–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034250>
- [51] Minich WB. Selenium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. *Biochemistry (Mosc)* [Internet]. 2022;87(Suppl 1):S168–S102. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297922140139>
- [52] Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* [Internet]. 2013;18(3):3292–311. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules18033292>
- [53] Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, thyroid function. StatPearls Publishing; 2022
- [54] Allen E, Fingeret A. Anatomy, head and neck, thyroid. StatPearls Publishing; 2022
- [55] Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 [Acedido a 6 janeiro 2023];15(6):323–38. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
- [56] Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, thyroid stimulating hormone. StatPearls Publishing; 2022.
- [57] Bílek R, Dvořáková M, Grimmichová T, Jiskra J. Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiol Res* [Internet]. 2020;69(Suppl 2):S225–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934514>
- [58] Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. StatPearls Publishing; 2022
- [59] Wang L-F, Sun R-X, Li C-F, Wang X-H. The effects of selenium supplementation on antibody titres in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2021;72(6):666–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2021.0074>
- [60] Bednarczuk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2020;19(1):31–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00133-5>
- [61] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(1):101388. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388>
- [62] Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based*

- Complement Alternat Med [Internet]. 2018;2018:3763565. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3763565>
- [63] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N Engl J Med [Internet]. 2011;364(20):1920–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>
- [64] Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015 [citado 25 de março de 2023];100(11):4037–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>
- [65] European Food Safety Authority (EFSA). Selenium-enriched yeast as source for selenium added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses and foods (including food supplements) for the general population - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. EFSA J [Internet]. 2008;6(7). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2008.766>
- [66] SELENIUM-ACE [Internet]. Angelinipharma.pt. [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.angelinipharma.pt/pipeline/todos-os-produtos/selenium-ace/>
- [67] BioActivo Selénio+Zinco - Sistema imunitário [Internet]. Pharmanord.pt. [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-selenio-zinco>
- [68] Pureencapsulations.pt. [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pureencapsulations.pt/produtos/selenio>
- [69] Advancis Vitamina C + Equinácea [Internet]. Advancis. 2016 [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/vitamina-c-equinacea/>
- [70] Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological approach to smoking cessation: An updated review for daily clinical practice. High Blood Press Cardiovasc Prev [Internet]. 2020;27(5):349–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-020-00396-9>
- [71] Tobacco [Internet]. Who.int. [acedido 20 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- [72] Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, Tonstad S, Bierut L, Lu L, et al. Tobacco and nicotine use. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2022 [acedido 9 março 2023];8(1):19. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00346-w> - nicotina
- [73] Gotti C, Clementi F. Cytisine and cytisine derivatives. More than smoking cessation aids. Pharmacol Res [Internet]. 2021;170(105700):105700. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105700>
- [74] Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med [Internet]. 2010;362(24):2295–303. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0809890>

- [75] Jordan CJ, Xi Z-X. Discovery and development of varenicline for smoking cessation. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2018;13(7):671–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17460441.2018.1458090>
- [76] Wittenberg RE, Wolfman SL, De Biasi M, Dani JA. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology* [Internet]. 2020;177(108256):108256. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108256>
- [77] Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem* [Internet]. 2021;157(5):1652–73. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.15356>
- [78] McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2015;24:99–123. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-13482-6_4
- [79] Pieńko T, Grudzień M, Taciak PP, Mazurek AP. Cytisine basicity, solvation, logP, and logD theoretical determination as tool for bioavailability prediction. *J Mol Graph Model* [Internet]. 2016;63:15–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2015.11.003>
- [80] Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD 3rd, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence: A4β2 Partial agonists: PK-PD efficacy predictions. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2010;160(2):334–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x>
- [81] Antolin-Fontes B, Ables JL, Görlich A, Ibañez-Tallon I. The habenulo-interpeduncular pathway in nicotine aversion and withdrawal. *Neuropharmacology* [Internet]. 2015;96(Pt B):213–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.019>
- [82] Devi RE, Barman D, Sinha S, Hazarika SJ, Das S. Nicotine replacement therapy: A friend or foe. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2020;9(6):2615–20. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_313_20
- [83] Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;(5):CD006103. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
- [84] Guo K, Zhou L, Shang X, Yang C, E F, Wang Y, et al. Varenicline and related interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2022;241(109672):109672. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109672>
- [85] Resumo das Características do Medicamento, Champix. Infarmed. [Acedido 24 fevereiro 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/champix-epar-product-information_pt.pdf

- [86] Recolha voluntária do medicamento Champix [Internet]. Infarmed.pt. [acedido a 1 março 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/4858402
- [87] EMA. Champix (varenicline) - lots to be recalled due to presence of impurity N-nitroso-varenicline above the Pfizer acceptable daily intake limit [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [acedido a 1 março 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/champix-varenicline-lots-be-recalled-due-presence-impurity-n-nitroso-varenicline-above-pfizer>
- [88] Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. StatPearls Publishing; 2022
- [89] Resumo das Características do Medicamento, Elontril . Infarmed. 2022 [Acedido 20 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [90] Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation: Cytisine as a smoking cessation aid. Addiction [Internet]. 2019;114(11):1951–69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/add.14721>
- [91] Resumo das Características do Medicamento, Dextazin. Infarmed. 2021 [Acedido 22 fevereiro 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [92] Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2021 [citado 9 de março de 2023];326(1):56–64. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
- [93] Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. Addiction [Internet]. 2021;116(10):2847–58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/add.15489>

Anexo A -Apresentação *PowerPoint* relativa à formação interna intitulada “Importância do selénio na tiroide” desenvolvida no decorrer do estágio na Farmácia Castro Mendes



Importância do selénio na tiroide

Formação interna na Farmácia Castro Mendes no âmbito do relatório de estágio do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Sofia Cristina Rocha Ferreira | up201703652
20 de março 2023

1

Índice

01 Fontes naturais de selénio

02 Necessidades dietéticas

03 Toxicidade

04 Metabolismo

05 Selénio na tiroide

06 Tiroidite de Hashimoto

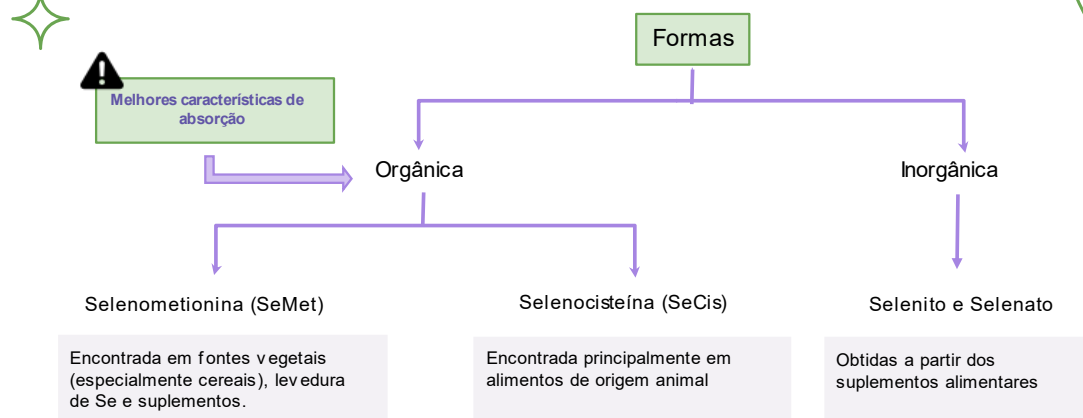
07 Doença de Graves

08 Suplementos disponíveis em farmácia comunitária

09 Conclusão

2

Fontes naturais de selênio



Fontes de selênio

Grandes quantidades: alimentos de origem marinha e vísceras

Menor quantidade: cereais, grãos, produtos lácteos e água

- [1] Kiełszek M. Selenium—Fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* [Internet]. 2019;24(7):1298. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [2] Ventura M, Majo M, Carriño F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [3] Wang Z, Korig L, Zhu L, Hu X, Su P, Song Z. The mixed application of organic and inorganic selenium shows better effects on incubation and progeny parameters. *Poult Sci* [Internet]. 2021;100(2):1132-41. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579120307592>

3

Necessidades Dietéticas

Idade	Dose Diária Recomendada (DDR) (μg)	Dose máxima tolerada (DMT) (μg/dia)
0 - 6 meses	15	45
7 - 12 meses	20	60
1 - 10 anos	20 - 40	90 - 280
11 - 18 anos	40 - 55	280 - 400
+ 19 anos	40	280
Gravidez	60	400
Amamentação	70	400

Avaliação do estado nutricional

Amostras

- Plasma ou soro
- Urina
- Eritrócitos
- Cabelos e unhas

Ingestão recente

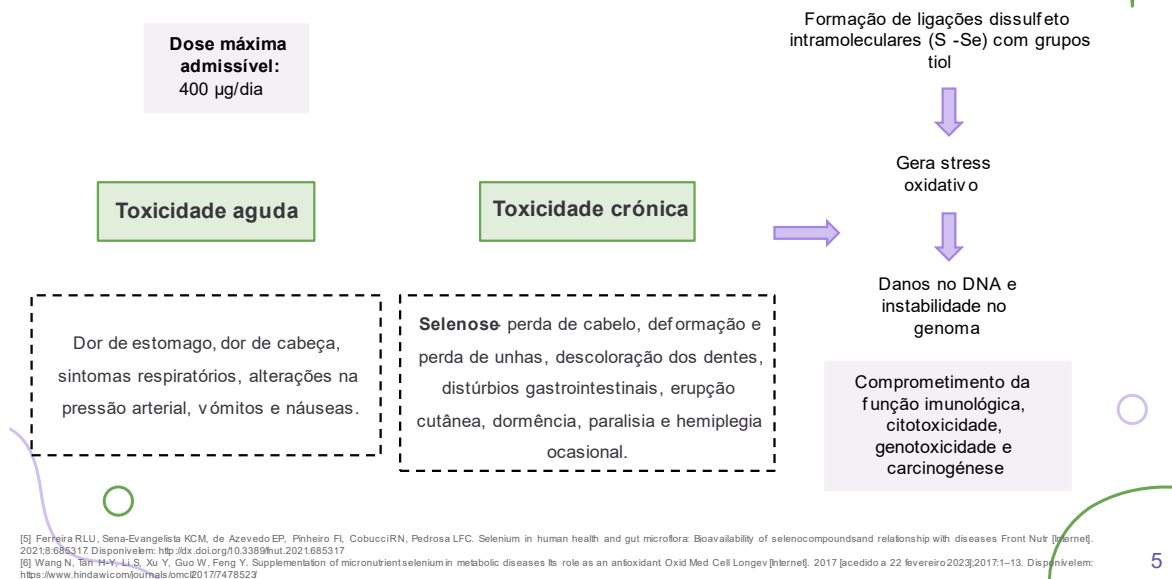
Consumo a longo prazo

Necessidades metabólicas superiores

- [1] Kiełszek M. Selenium—Fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* [Internet]. 2019;24(7):1298. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [2] Ventura M, Majo M, Carriño F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [4] International Programme on Chemical Safety, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. Selenium: Environmental health criteria Ser. 58. Genève, Switzerland: World Health Organization; 1987.

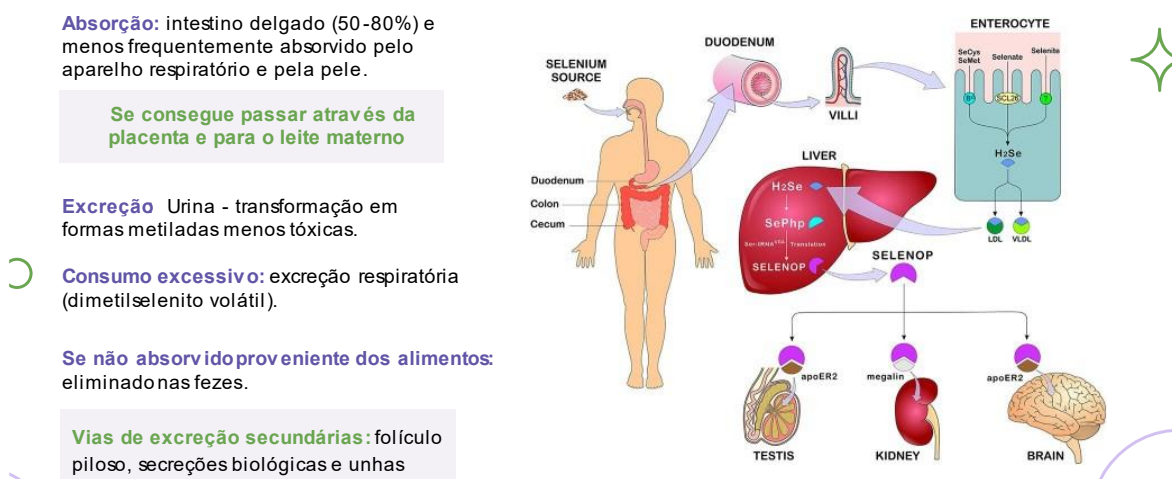
4

Toxicidade



5

Metabolismo



6

[5] Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, Pinheiro FI, Cobucci RN, Pedrosa LFC. Selenium in human health and gut microflora: Bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases Front Nutr [Internet]. 2021;8:685317. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.685317>

[6] Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2017 [acesso a 22 fevereiro 2023];2017:1-13. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omc/2017/7478523>

Selênio na tireoide

A glândula da tireoide é caracterizada por uma alta concentração tecidual de Se (0,2-2 µg/g)



Selênio é componente da **iodotironina**
deiodinase (DIO)



Desiodação da tiroxina (T4), uma pro- hormona, para a sua forma ativa conhecida como 3,3,5-triiodotironina (T3) ou para a forma inativa – isômero rT3

A desiodação ocorre nos tecidos periféricos, particularmente nos rins, fígado e músculos esqueléticos. Este processo pode ser desregulado pela deficiência de Se no organismo.

[2] Ventura M, Melo M, Carriho F. Selenium and thyroid disease From pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
[8] Armstrong M, Aduka E, Fingeret A. Physiology thyroid function. StatPearls Publishing; 2022.
[9] Allen E, Fingeret A. Anatomy, head and neck, thyroid. StatPearls Publishing; 2022.

7

Tiroidite de Hashimoto

Doença autoimune na qual as células da tireoide são destruídas por meio de processos imunológicos mediados por células e anticorpos.

Formação de autoanticorpos
que atacam o tecido tireoideu



Fibrose progressiva

Causa mais comum de
hipotireoidismo nos
países desenvolvidos



Presença de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina (TPOAb e TgAb)

↑ Hormona estimulante da tireoide (TSH)

↓ Tiroxina (T4)



[2] Ventura M, Melo M, Carriho F. Selenium and thyroid disease From pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
[7] Köhrle J. Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 2015 [Acedido a 20 janeiro 2023];22(5):392-401. Disponível em: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Fulltext/2015/10000/Selenium_and_the_thyroid12.aspx
[10] Mincer DJ, Jellali J. Hashimoto Thyroiditis. StatPearls Publishing; 2022.

8

Tiroidite de Hashimoto

Experiência Clínica

Suplementação com Se em modelos de ratinho

- Atenuou a resposta Th1, aumentou os níveis de interleucina-2 e reduziu a inflamação e o dano ao tecido tiroideu.

200µg/dia de Se sob a forma de Na2SeO3 ou SeMet- **3 meses**



Diminuição significativa dos títulos de autoanticorpos e dos níveis de TSH -**aumento da qualidade de vida**

- Suplementação com Se em homens saudáveis alterou a expressão genética de leucócitos e diminuiu o número de células T com atividade natural killer (NK) no sangue.

Mulheres com risco de tiroidite pós-parto, **200µg/dia** de selenometionina **durante a gravidez e pós-parto**



Redução dos níveis de TPOAb e diminuição na progressão da tiroidite autoimune.



[2] Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
 [7] Köhrle J. Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 2015;22(5):392-401. Disponível em: https://pubs.lww.com/co-endocrinology/FULLTEXT/0115/10000Selenium_and_the_thyroid12.aspx
 [11] Wang L-F, Sun R-X, Li C-F, Wang X-H. The effects of selenium supplementation on antibody titres in patients with Hashimoto's thyroiditis. Endokrynol Pol [Internet]. 2021;72(6):666-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2021.0074>

9

Doença de Graves

- Doença autoimune causada por autoanticorpos que se ligam e ativam o receptor da hormona estimuladora da tiroide (TSHR).

Causa mais comum de hipertireoidismo em adultos

Estimulação crónica do TSHR



Glândula da tiroide hiperativa



Aumento da síntese e libertação de hormonas da tiroide



↓ Níveis séricos de TSH



Níveis de tiroxina livre (FT4) e/ou triiodotironina (T3).

- Na DG, o estado metabólico basal dos pacientes é acelerado, resultando num aumento acentuado da proporção de radicais livres e espécies reativas de oxigénio (ERO).



[12] Bedarczuk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. Hormones (Athens) [Internet]. 2020;19(1):31-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00133-5>
 [13] Falone A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020;34(1):101388. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521699620300159>
 [14] Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2018;2018:3763565. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3763565>

10

Doença de Graves



Experiência Clínica

Suplementação com Se + Metimazol

Maior diminuição de FT4 e FT3, aumento do nível de TSH e diminuição do nível de TRAb que pacientes tratados somente com o fármaco

Estudo controlado e randomizado com duração de 6 meses

- Comparação do tratamento com 100 µg de selenito de sódio (Na_2SeO_3) administrado duas vezes ao dia com 600 mg de pentoxifilina ou placebo,

Apenas o tratamento com Na_2SeO_3 demonstrou melhoria na qualidade de vida, redução de manifestações oculares (**orbitopatias de Graves**) e progressão mais lenta da doença.

[14] Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2018;2018:3763565. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/3763565>

[15] Marocco C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N Engl J Med [Internet]. 2011;364(20):1920-31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012986>

11

Suplementos disponíveis em farmácia comunitária



Para além do Se este suplemento apresenta ainda na sua composição vitamina A, C, D e E



Reforço da ação antioxidante

- Proteção das células contra as oxidações indesejáveis
- Normal funcionamento do sistema imunitário

→ Cada comprimido contém 100 µg de Se sob a forma de levedura enriquecida em Se

[16] Selenium-ACE [Internet]. AngeliniPharma.pt. [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.angeliniopharmatibipeline/todos-os-produtos/seleniumace/>

12

Suplementos disponíveis em farmácia comunitária

Contém levedura de Se orgânico, zinco e vitaminas C, E e B6.



→ Cada comprimido contém **100 µg de Se** sob a forma de levedura enriquecida em Se (SelenoPrecise)

SelenoPrecise Levedura patenteada da Pharma Nord, enriquecida com selênio orgânico.

Contém 67% de L - selenometionina e 33% de outras formas diferentes de selênio

[17] BioActive Selênio+Zinco - Sistema imunitário [Internet]. Pharma Nord. [acessado a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pharnordpt.com/pt/bio-selenio-zinco>

13

Suplementos disponíveis em farmácia comunitária



Cada cápsula apresenta na sua composição 40 mg de L selenometionina



Fornecer 200 µg de Se elementar

- Protege contra os danos oxidativos
- Reforço do sistema imunitário e Contribui para a função tiroideia normal
- Contribui para a espermatogénese normal

[18] Pureencapsulation.pt. [acessado a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pureencapsulation.pt/pt/produtos/selenio>

14

Suplementos disponíveis em farmácia comunitária

Contém equinácea, vitamina C, zinco e Se



Indicado para o reforço do sistema imunitário

Existe na forma de comprimidos ou comprimidos efervescentes



→ Cada comprimido contém **55 µg de Se** sob a forma de Na_2SeO_3

[19] Advancis Vitamina C + Equinácea [Internet]. Advancis; 2016 [acedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharm.com.br/sistema-respiratorio/imunitario/vitamina-c-equinacea/>

15

Conclusão



A manutenção de uma concentração fisiológica de Se é um pré-requisito não só para prevenir doenças da tireoide, mas também para manter a saúde geral.



- Suplementação de Se em indivíduos com tireoidite de Hashimoto e ingestão reduzida desse micronutriente pode ser útil, mesmo para aqueles que já se encontram em tratamento com levotiroxina.
- Em doentes com orbitopatia de Graves leve a moderada, a suplementação de Se parece ser benéfica.

16

Referencias

- 
- [1] Kieliszek M. Selenium–Fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules* [Internet]. 2019;24(7):1298. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24071298>
- [2] Ventura M, Melo M, Carriho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017:1297658. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [3] Wang Z, Kong L, Zhu L, Hu X, Su P, Song Z. The mixed application of organic and inorganic selenium shows better effects on incubation and progeny parameters. *Poult Sci* [Internet]. 2021;100(2):1132–41. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032579120307902>
- [4] International Programme on Chemical Safety, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. *Selenium: Environmental health criteria* Ser. 58. Genève, Switzerland: World Health Organization; 1987
- [5] Ferreira RLU, Sena-Evangelista KCM, de Azevedo EP, Pinheiro FI, Cobucci RN, Pedrosa LFC. Selenium in human health and gut microflora Bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases. *Front Nutr* [Internet]. 2021;8:685317. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.685317>
- [6] Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [accedido a 22 fevereiro 2023];2017:1–13. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/7478523>
- [7] Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 [accedido a 20 janeiro 2023];22(5):392–401. Disponível em: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Fulltext/2015/10000/Selenium_and_the_thyroid.12.aspx
- [8] Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. *Physiology, thyroid function*. StatPearls Publishing; 2022
- [9] Allen E, Fingeret A. *Anatomy, head and neck, thyroid*. StatPearls Publishing; 2022
- [10] Mincer DL, Jialal I. *Hashimoto Thyroiditis*. StatPearls Publishing; 2022
- [11] Wang L-F, Sun R-X, Li C-F, Wang X-H. The effects of selenium supplementation on antibody titres in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Pol* [Internet]. 2021;72(6):666–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2021.0074>
- [12] Bednarczyk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2020;19(1):31–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00133-5>
- [13] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(1):101388. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X20300154>

17

Referencias

- 
- [14] Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2018;2018:3763565. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3763565>
- [15] Marrocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(20):1920–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoat012985>
- [16] SELENIUM-ACE [Internet]. Angelini Pharma.pt. [accedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.angelinipharma.pt/pipeline/todos-os-produtos/selenium-ace/>
- [17] [BioActivo Selénio+Zinco - Sistema imunitário] [Internet]. Pharmanord.pt. [accedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-selenio-zinco>
- [18] Pureencapsulations.pt. [accedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.pureencapsulations.pt/produtos/selenio>
- [19] Advancis Vitamina C + Equinácea [Internet]. Advancis. 2016 [accedido a 6 janeiro 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/vitamina-c-equinacea/>

18



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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