



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Pedro Jorge Fernandes Barbosa

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Pedro Jorge Fernandes Barbosa

Farmácia Gândara

Setembro de 2022 a Março de 2023

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

Orientadora: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Dr. Vitor Hugo Almeida

Junho 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 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, 05 de Junho de 2023

Pedro Jorge Fernandes Barbosa

Agradecimentos

Este relatório encerra um dos capítulos mais interessantes da minha vida académica, o qual me proporcionou experiências únicas que me permitiram evoluir tanto a nível pessoal como a nível profissional.

Desta forma, não posso deixar de agradecer a todos os que partilharam este percurso comigo e me permitiram chegar até aqui. Assim sendo, gostaria de endereçar os meus agradecimentos:

Ao Dr. José Júlio Canedo pela oportunidade de poder estagiar na Farmácia Gândara e por toda a amizade e companheirismo.

Ao meu monitor de farmácia comunitária Dr. Vitor Hugo Almeida pela paciência infinita e boa disposição que facilitou imenso a minha aprendizagem.

À restante equipa D. Amélia Machado, D. Ana, D. Dulce, Dra. Aurinia Rosca, Dra. Daniela Pinto, Dra. Daniela Sousa e Dr. Gonçalo Mendonça pela amabilidade e espírito de entreajuda que diariamente marcaram presença.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o corpo docente e não docente por todos os conhecimentos que me transmitiram e por terem sido um elemento fundamental na minha formação.

À minha família pelo apoio incessante e pela confiança que diariamente depositam em mim.

À Professora Doutora Susana Casal e à Professora Doutora Manuela Morato por todo o apoio, ajuda e paciência, especialmente nesta fase final.

Resumo

A realização do estágio curricular com a duração de 6 meses surge como a etapa final para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. É nesta fase que o futuro farmacêutico consegue compreender de que maneira todos os seus conhecimentos teóricos e práticos são realmente integrados fora da vertente académica perante a imprevisibilidade e a diversificação dos desafios com que é confrontado diariamente.

O objetivo deste relatório passa por apresentar as atividades e os projetos desenvolvidos na Farmácia Gândara durante o período supramencionado. Este documento encontra-se dividido em duas partes. Na primeira parte é feita uma breve contextualização do estágio curricular e são descritas as diversas atividades realizadas na farmácia. Começo por indicar e descrever as atividades mais práticas como por exemplo a receção de encomendas, o controlo dos prazos de validade e a determinação de parâmetros bioquímicos. De seguida, são apresentadas as atividades que exigiram uma componente mais teórica e de maior investigação como a Preparação Individualizada da Medicação destinada a uma Estrutura Residencial para Pessoas Idosas, a realização de um estudo acerca da utilização “off-label” da Dutasterida combinada com Tansulosina na resolução de problemas renais, a resolução de um caso de infeção fúngica, a realização de um estudo acerca da possível relação causal entre a utilização de inibidores da bomba de prótons e a incidência de Alzheimer e, por fim, a demonstração da utilização “off-label” dos análogos agonistas dos recetores do péptido-1 semelhante ao glucagon na perda de peso.

Na segunda parte são desenvolvidos dois temas. O primeiro tema é “A Vareniclina versus o Bupropiom na Cessação Tabágica” no qual se aborda o tabagismo, as consequências provenientes desta prática, o papel desempenhado pela nicotina, as diversas terapêuticas disponíveis para a cessação tabágica e, por fim, é efetuada uma comparação entre a vareniclina e o bupropiom em que revelo qual é o fármaco mais seguro e eficaz para o ser humano. O segundo tema é “A Melatonina e o combate à Insónia” no qual descrevo o ciclo do sono, as consequências para a saúde derivadas da privação do sono, o ritmo circadiano, a influência da melatonina, as alternativas não farmacológicas que promovem o sono e termino o desenvolvimento do tema com uma conclusão acerca da eficácia da suplementação com melatonina face à insónia.

De maneira a finalizar o documento apresento uma breve conclusão global na qual demonstro o impacto que o estágio curricular possuiu no meu desenvolvimento.

Índice Geral

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Contextualização do Estágio Curricular.....	1
Cronograma.....	2
Exemplos de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade nº1 - Preparação Individualizada da Medicação.....	4
Atividade nº2 - Utilização “off-label” de Dutasterida com Tansulosina.....	6
Atividade nº3 - O oportunismo de Candida albicans.....	7
Atividade nº4 - Utilização de inibidores da bomba de prótons e incidência de Alzheimer.....	9
Atividade nº5 - Análogos arGLP1 e o uso “off-label”.....	10
Parte 2 - Temas de desenvolvimento.....	13
Tema 1 - Vareniclina versus Bupropiom na Cessação Tabágica.....	13
Tema 2 - A Melatonina e o combate à Insónia.....	27
Conclusão global.....	38
Referências bibliográficas.....	39
Anexos.....	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades realizadas durante o estágio curricular.....	2
Tabela 2 - Resumo dos resultados dos ensaios clínicos.....	35

Índice de Figuras:

Figura 1 - Dispensador Semanal de Medicação.....	5
Figura 2 - Estrutura simplificada dos nAChRs $\alpha 4\beta 2$	15
Figura 3 - Efeitos dopaminérgicos da nicotina e da vareniclina.....	22
Figura 4 - Mecanismo de ação do bupropiom.....	23
Figura 5 - Ciclos e fases do sono.....	28
Figura 6 - Biossíntese da melatonina na glândula pineal.....	31
Figura 7 - Escala Visual Analógica.....	35

Índice de Anexos:

Anexo 1 - Apresentação sobre Análogos GLP1 criada para a equipa da Farmácia Gândara.....	50
Anexo 2 - Teste de Fagerström para a Dependência de Nicotina.....	54

Lista de Abreviaturas

arGLP1 - agonistas dos receptores do péptido-1 semelhante ao glucagon

DHT - Dihidrotestosterona

DM - Diabetes Mellitus

DPP-4 - Dipeptidil-peptidase-4

GLP1 - péptido-1 semelhante ao glucagon

HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata

IBP - Inibidores da bomba de protões

nAChRs - Receptores colinérgicos nicotínicos

NREM - Movimento ocular não rápido

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

RCM - Resumo das Características do Medicamento

REM - Movimento ocular rápido

TSN - Terapia de substituição da nicotina

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A - Farmácia Comunitária

Contextualização do Estágio Curricular

O meu estágio curricular realizou-se na Farmácia Gândara, tendo-se iniciado em Setembro de 2022 e terminado em Março de 2023. A Farmácia Gândara encontra-se localizada na base de um prédio habitacional na Rua Escola do Maninho, nº 345 em Vila Nova de Gaia, possuindo uma posição geográfica bastante favorável para a aquisição de clientes. Existe um estabelecimento comercial “Pingo Doce” do outro lado da rua perpendicular à entrada da farmácia, o Hospital Privado Trofa Saúde de Gaia situa-se a 4 minutos de distância, a Farmácia Gândara situa-se no itinerário de acesso à praia, existem diversos stands automóveis de marcas relevantes apenas a 1km de distância, inúmeros cafés, empreendimentos em construção e estacionamento em abundância nas redondezas. Para além disto, não existem outras farmácias nas proximidades, logo, tudo isto contribui para um elevado fluxo de clientes.

O horário de funcionamento da farmácia é de segunda-feira a sexta-feira das 08h30 até às 20h30, aos sábados e feriados das 09h00 às 13h00 e das 14h30 às 19h00, encontrando-se encerrada aos domingos.

A equipa da Farmácia Gândara é constituída por uma técnica de farmácia e seis farmacêuticos, tendo sido o farmacêutico Dr. Vitor Hugo Almeida o responsável por me orientar ao longo do estágio.

Para além da dispensa de medicamentos, do aconselhamento farmacêutico e do acompanhamento farmacoterapêutico, os serviços prestados pela Farmácia Gândara incluem a determinação de parâmetros físicos e bioquímicos, a realização do teste rápido de antigénio SARS-CoV2, a administração de vacinas e de medicamentos injetáveis, serviço de enfermagem, consultas de nutrição, consultas de podologia, consultas de avaliação capilar, recolha de medicamentos (Programa VALORMED), preparação individualizada de medicação e entregas ao domicílio.

A nível informático utiliza-se o SIFARMA 2000 e o SIFARMA Módulo Atendimento.

Cronograma**Tabela 1** - Cronograma das atividades realizadas durante o estágio curricular

Atividades realizadas	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro
Receção e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	X	X
Controlo dos prazos de validade	X	X	X	X	X	X
Reposição de stocks	X	X	X	X	X	X
Preparação da Recolha Valormed			X	X	X	X
Acompanhamento de atendimentos ao balcão	X	X				
Atendimentos ao balcão com supervisão			X			
Atendimentos ao balcão de forma autónoma				X	X	X
Determinação de parâmetros biológicos			X	X	X	X
Participação em formações	X	X	X	X	X	X
Preparação individualizada da medicação			X			
Organização de lineares e gôndolas				X	X	X
Gestão e devolução de encomendas				X	X	X
Organização da faturação e receituário					X	X
Realização de encomendas diárias e instantâneas					X	X

Iniciei o meu estágio com a realização de tarefas de *backoffice* onde efetuei a receção das encomendas, introduzi os produtos no sistema informático, verifiquei os respectivos prazos de validade e comparei as faturas recebidas com as encomendas efetuadas no SIFARMA de modo a

verificar se o preço de custo e as unidades dos produtos se encontravam corretos. Após a entrada dos produtos no sistema informático procedi ao armazenamento dos mesmos o que me permitiu familiarizar com as centenas de medicamentos diferentes disponíveis na farmácia. Durante a mesma janela temporal, sempre que foi necessário, procedi à verificação dos prazos de validade dos produtos que estavam armazenados há algum tempo, controlei a quantidade dos stocks e assisti aos atendimentos ao balcão efetuados pela equipa da farmácia. A participação em formações foi recorrente visto que os delegados das marcas as realizavam sempre que pretendiam promover os respetivos produtos.

De maneira a catalisar a minha aprendizagem, o Dr. Vitor forneceu-me documentação acerca dos mais variados assuntos tais como o tratamento da hiperuricemia e gota, o uso racional dos IBP, osteoporose, vacinas fora do plano nacional de vacinação, cremes cosméticos, mapas de apoio ao fornecimento de medicamentos, lista de estupefacientes e psicotrópicos, entre outros. Após me sentir mais confortável iniciei os atendimentos ao balcão com supervisão. Assim que comecei a interagir mais com os clientes notei uma grande evolução ao nível da minha capacidade de interação social, o que me deixou mais à vontade para iniciar a medição dos parâmetros físicos e biológicos tais como medição da pressão arterial, glicemia capilar e triglicerídeos. Durante esta fase de evolução tive a oportunidade de observar e posteriormente realizar diversas PIM e diversas preparações de recolhas de medicamentos pertencentes ao programa VALORMED.

Numa fase mais tardia iniciei os atendimentos ao balcão de forma autónoma o que me fez evoluir de uma forma exponencial devido à imprevisibilidade das situações apresentadas pelos utentes conjugada com a minha falta de conhecimento prático. À medida que fui progredindo tanto no sistema informático como na compreensão do processamento das vendas dos medicamentos tornei-me capaz de gerir e efetuar devoluções de produtos, organizar a faturação e receituário e realizar encomendas diárias e instantâneas. Também foi nesta fase que adquiri a capacidade de organizar os produtos lineares e os produtos das gôndolas e prateleiras de modo a tentar impulsionar as vendas.

Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade nº1 - Preparação Individualizada da Medicação

Contextualização: Durante o mês de Novembro tive a oportunidade de assistir e de realizar preparações individualizadas de medicação, sendo estas, na sua esmagadora maioria, destinadas aos utentes de uma Estrutura Residencial para Pessoas Idosas que trabalha em conjunto com a Farmácia Gândara.

Para além disto, durante um atendimento ao balcão um cliente relatou que a toma dos seus medicamentos era um processo complicado e confuso, visto que o número de fármacos era elevado e que as caixas dos mesmos eram alteradas com frequência. Isto provinha do facto de que o senhor adquiria os medicamentos genéricos mais baratos sempre que se dirigia à farmácia, sendo mais difícil manter os mesmos laboratórios devido a faltas de stock por esses se venderem mais rapidamente.

Desfavoravelmente, o senhor possuía uma idade avançada o que dificultava ainda mais o processo. Perante esta situação foi-lhe sugerida uma PIM, sendo a sugestão aceite de imediato após explicação detalhada acerca do sistema e das respetivas vantagens.

Neste contexto e perante a falta de contacto com a PIM antes do estágio curricular, decidi perceber melhor este serviço farmacêutico.

Desenvolvimento: De acordo com a Organização Mundial de Saúde a esperança média de vida global entre 2000 e 2019 aumentou dos 66 anos para os 73 anos, o que faz com que, inevitavelmente, o número de pessoas idosas que necessitam de cuidados nas suas próprias habitações ou em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas aumente [1]. À medida que a população envelhece o risco de desenvolver doenças e respetivas complicações aumenta, o que na maioria das vezes leva ao desenvolvimento de comorbilidades, ou seja, a ocorrência de duas ou mais doenças/complicações simultaneamente [2]. Atualmente 50% dos adultos abaixo dos 65 anos apresentam comorbilidades, entre os 65 e os 74 anos atinge-se os 62% e a partir daqui existe uma subida considerável em que se atinge os 81,5% quando se ultrapassam os 85 anos [3]. O aumento de fármacos prescritos é acompanhado por uma crescente dificuldade na gestão da terapêutica, tanto para o paciente como para o cuidador, com a consequente falha do tratamento prescrito, originando resultados negativos para a saúde [4].

De acordo com um estudo efetuado no Reino Unido, de um total de 256 residentes de 55 Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas diferentes, cerca de 70% apresentaram erros de medicação [5]. De modo a combater esta percentagem de erros tão elevada é aconselhada a utilização de um sistema que garanta o mínimo de manipulação dos medicamentos por parte dos pacientes e cuidadores, um contacto próximo e recorrente entre farmacêutico e utente e, por fim, um papel proativo do farmacêutico em prol da melhoria do prognóstico do paciente [6,7,8]. Para satisfazer esta

necessidade a Farmácia Gândara disponibiliza o serviço de PIM em que o mesmo é efetuado através de Dispensadores Semanais de Medicação, tal como demonstrado na figura 1.

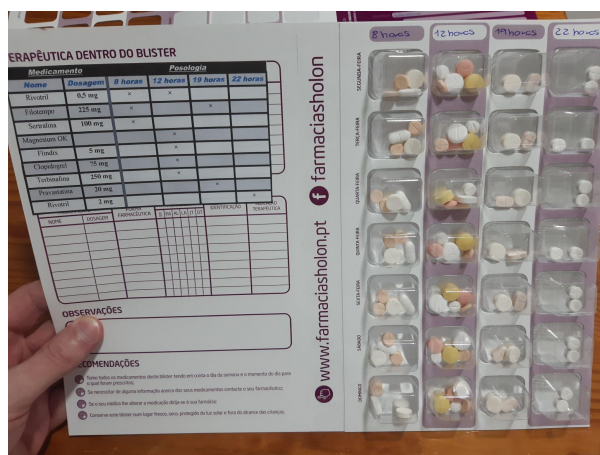


Figura 1 - Dispensador Semanal de Medicação

Estes consistem num sistema de cartão e alumínio associado a blisters permitindo o acondicionamento dos medicamentos em compartimentos individualizados e selados, indicando a hora e o dia da administração. Os fármacos encontram-se nas doses corretas sendo apenas necessário romper o blister na altura devida. Visto que são dispensadores semanais cada utente necessitará de 4 por mês sendo estes preparados a cada semana sucessiva.

No entanto, nem todas as formas farmacêuticas podem ser dispensadas através deste método sendo anexadas à parte caso seja necessário. Como exemplos incluem-se os seguintes: adesivos transdérmicos, colírios, gotas, inaladores, injetáveis, medicamentos de utilização tópica, medicamentos que requerem conservação no frio, medicamentos sensíveis à luz, óvulos, pós, saquetas, soluções orais, supositórios e xaropes [9].

No ato da PIM o farmacêutico desempenha funções fundamentais tais como revisão e reconciliação da medicação, monitorização proativa de reações adversas e verificação de interações medicamentosas que coloquem o utente em risco [9,10,11,12]. É um processo que se encontra normalizado pela Norma Geral de PIM N° 30-NGE-00-010-02 em que o farmacêutico possui um papel de grande importância na análise de cada caso em prol de melhorar o prognóstico de cada paciente: “...existe ainda uma análise crítica feita de forma sistemática, durante a qual caso se detectem e.g. medicamentos duplicados, discrepâncias medicamentosas, doses ou posologias incorretas ou interações major, haverá intervenção adequada a acordar com o utente e o prescritor.” [9].

Deste modo, ao utilizar-se a PIM é assegurada a necessidade mínima de manipulação dos medicamentos por parte dos pacientes e cuidadores, um contacto próximo e recorrente entre farmacêutico e utente e, por fim, um papel proativo do farmacêutico em prol da melhoria do prognóstico do paciente [6,7,8].

Conclusão: Com a execução desta atividade obtive uma noção real das dificuldades dos utentes idosos e dos respectivos cuidadores na gestão da medicação. Também me permitiu perceber de que maneira a PIM, aliada ao papel ativo do farmacêutico, permite ajudar estes utentes e reduzir os respectivos erros de medicação que, como se pode constatar, podem atingir percentagens muito elevadas.

Na minha opinião, através desta redução de erros evitáveis, uma maior percentagem dos sintomas apresentados pelos utentes serão resolvidos. Isto contribuirá para uma melhoria da qualidade de vida dos mesmos, originando uma relação de maior proximidade e confiança nos profissionais de saúde envolvidos.

Atividade nº2 - Utilização “off-label” de Dutasterida com Tansulosina

Contextualização: Durante um final de tarde muito atarefado surgiu-me um cliente de idade avançada com uma receita de Dutasterida + Tansulosina. Assumi de imediato que o senhor sofria de Hiperplasia Benigna da Próstata. No entanto, à medida que fomos dialogando descobri que o fármaco tinha sido prescrito face a um problema relacionado com “pedras renais”, o que me deixou um pouco confuso. Enquanto atendia o cliente consegui confirmar no respetivo RCM que, efetivamente, a indicação deste fármaco era para o tratamento da HBP [13]. No entanto, como acabei por não perceber qual era a ligação entre aquela prescrição médica e o problema renal, decidi investigar.

Desenvolvimento: A HBP consiste num crescimento anormal não cancerígeno do tecido prostático, sendo um dos motivos mais frequentes para o aparecimento de sintomas no trato urinário inferior masculino à medida que se envelhece [14]. O leque de sintomas mais comuns são retenção urinária, infeções do trato urinário devido à dificuldade de esvaziamento total da bexiga, hematuria e formação de cálculos na bexiga. A prevalência desta condição situa-se entre os 50 e os 60% para indivíduos do sexo masculino a partir dos 60 anos e atinge os 80 a 90% quando se ultrapassam os 70 anos de idade, portanto, é considerada uma condição vulgar nesta faixa etária [14].

Relativamente à sua génese a mesma inicia-se quando a testosterona produzida nos testículos é convertida em dihidrotestosterona pelas isoenzimas intracelulares 5- α -redutase tipo I e tipo II. A DHT possui uma grande afinidade para os receptores androgénicos e desempenha um papel de modulação dos genes responsáveis pela proliferação celular, exacerbando a atividade destes. Devido a esta ação é considerado um dos fatores que possui maior peso no desenvolvimento excessivo da próstata [14,15].

Enquanto que a Dutasterida inibe as isoenzimas intracelulares 5- α -redutase tipo I e tipo II e, deste modo, reduz a produção de DHT, por outro lado a Tansulosina inibe os receptores adrenérgicos α_{1a} e α_{1b} do músculo liso da próstata e dos músculos detrusores da bexiga. Deste modo, promove-se o

relaxamento muscular e alívio da sintomatologia inerente à HBP, visto que há a redução da retenção e a melhoria do fluxo urinário [16,17].

De acordo com os estudos efetuados, a Tansulosina também pode ser utilizada para auxiliar a expulsão de cálculos renais. Foi demonstrado que é um fármaco seguro e eficaz, favorecendo a passagem espontânea de cálculos ureterais, sem possuir efeitos adversos significativos [18,19]. Adicionalmente, a utilização a longo prazo de antagonistas dos receptores α como a Tansulosina é um método viável para prevenir o reaparecimento de cálculos renais [20]. A Tansulosina, na dosagem de 0,4 mg diariamente, é o antagonista de receptores α com mais dados que suportam a sua utilização no tratamento de problemas renais. Aumentou e acelerou as taxas de expulsão de cálculos renais, diminuiu as dores agudas ao atuar como espasmolítico ao nível dos ureteres, reduziu o número de dias necessários para a expulsão dos cálculos e reduziu a utilização de analgésicos, mesmo em situações que necessitaram de intervenção médica para diminuir as dimensões dos cálculos [20,21,22].

Relativamente à Dutasterida não encontrei estudos que relacionassem a sua utilização com a resolução de problemas renais.

Conclusão: Após a pesquisa efetuada aprendi que de maneira a Tansulosina pode ser utilizada de forma “off-label” na resolução de problemas renais do utente e, agora, compreendo o motivo da sua prescrição.

Atividade nº3 - O oportunismo de *Candida albicans*

Contextualização: No início dos meus atendimentos ao balcão de forma autónoma uma cliente relatou-me que a sua filha de 4 anos estava com um problema na boca, mas não a podia levar ao seu médico de família porque este se encontrava indisponível.

Após examinação percebi que a superfície da língua e as mucosas laterais da boca se encontravam com grumos esbranquiçados e assumi que fosse alguma infeção. Sem certeza do que era, devido à minha inexperiência, deleguei o atendimento a uma farmacêutica pertencente à equipa da farmácia, a qual suspeitou da existência de uma infeção fúngica causada por *Candida albicans*. De seguida, aconselhou a utilização de uma suspensão oral de nistatina para resolver esta infeção.

Desenvolvimento: *Candida albicans* é um fungo comensal pertencente ao microbioma normal do ser humano colonizando a boca, a cavidade orofaríngea, o sistema gastrointestinal, o trato vaginal e a pele. Na maioria dos indivíduos permanece numa forma não patogénica com o benefício de modulação do sistema imunitário, fornecendo-nos proteção contra candidíases sistémicas e ensinando-nos a defender de certas infeções provocadas por *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus* e *Pseudomonas aeruginosa* [23,24,25].

No entanto, nem tudo são pontos positivos. Este é um fungo que se torna patogénico perante um sistema imunitário debilitado ou perante perturbações do microbioma, podendo desencadear desde infeções superficiais mucocutâneas até infeções sistémicas mortais [23,24,25,26].

Após o início e desenvolvimento de uma infeção oral as lesões podem ser de vários tipos sendo classificadas conforme o respetivo aspeto, em que zona da boca se localizam e se possuem manchas removíveis. Ora, com base na minha investigação, no tipo de lesões apresentadas, na presença de manchas brancas com carácter removível e comparando com imagens semelhantes ao que testemunhei na examinação efetuada, deduzo que a menina, provavelmente, possuía uma candidíase pseudomembranosa aguda [26,27]. O facto de ser um dos tipos de candidíase mais frequentes, abrangendo cerca de 66% de todos os casos, contribui para a dedução deste diagnóstico [26,27].

A primeira linha de tratamento para casos não complicados de candidíase baseia-se no tratamento tópico, alterando-se para o tratamento sistémico caso haja refração ao primeiro. O tratamento poderia ser efetuado com nistatina, miconazol, clotrimazol ou cetoconazol, no entanto, o uso de miconazol na zona oral é limitado por induzir vômitos e diarreia [27].

Depois da minha colega farmacêutica se basear na sua experiência, na idade da doente e nas formas farmacêuticas que mais facilitariam a adesão ao tratamento, procedeu à dispensa de uma suspensão oral contendo nistatina como substância ativa. A nistatina é um antifúngico que atua por ligação aos esteróides da membrana celular do fungo provocando alterações da permeabilidade da mesma, tornando-a porosa. A partir daí há a consequente saída dos componentes intracelulares, originando a morte do fungo. A nistatina não tem qualquer atividade contra bactérias, protozoários ou vírus logo não perturbará ainda mais a microbiota da doente em questão, ajudando-a no processo de recuperação [28,29].

Após o diálogo com a mãe da menina fomos informados que a filha tinha tomado antibióticos previamente. Tendo isto em conta e conjugando com o facto de que cerca de 45% a 65% das crianças possuem colonizações comensais de *Candida albicans* na cavidade oral, uma das causas mais prováveis que facilitou o aparecimento deste episódio de candidíase terá sido a utilização de antibióticos [27].

Conclusão: Com base na informação obtida deduzo que os antibióticos utilizados provavelmente provocaram uma disbiose ao nível bucal, eliminando as bactérias que mantinham a *Candida albicans* num estado controlado [26,27].

Após 2 semanas do início do tratamento, a mãe da menina voltou à farmácia afirmando que o problema ficou totalmente resolvido, o que demonstra que a minha colega fez o diagnóstico correto e dispensou o fármaco indicado para a resolução da infeção.

Atividade nº4 - Utilização de inibidores da bomba de prótons e incidência de Alzheimer

Contextualização: Durante um atendimento ao balcão um cliente requisitou uma caixa pequena de um IBP apresentando a seguinte justificativa: "Tenho muitas vezes azia mas raramente tomo este medicamento porque não quero ficar com Alzheimer". Perante esta afirmação não pude partilhar qualquer opinião com o cliente, visto que desconhecia a possibilidade de se desenvolver Alzheimer através da utilização de IBP. Mesmo após a pesquisa que realizei nos diversos RCM's das várias substâncias ativas disponíveis [30,31,32,33,34,35] este não era um efeito relatado, portanto esta incerteza incentivou-me a realizar uma investigação mais detalhada.

Desenvolvimento: Os IBP são uma classe de fármacos utilizados para tratar diversas patologias relacionadas com a secreção gástrica [36,37]. Atualmente, para o tratamento dessas patologias gástricas possuímos acesso ao Dexlansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol e Rabeprazol [38].

Focando-me na preocupação do cliente é possível constatar que, globalmente, cerca de 47 milhões de pessoas sofrem de demência e é estimado que se atinjam os 131 milhões no ano de 2050 [39,40]. Demência é um termo geral que indica um declínio severo das capacidades cognitivas o que interfere com as capacidades funcionais básicas dos doentes. A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comum sendo responsável, pelo menos, por dois terços de todos os casos de demência nos indivíduos a partir dos 65 anos [39,40]. Esta é uma doença neurodegenerativa que começa por se desenvolver de forma assintomática e leva ao comprometimento progressivo das funções cognitivas incluindo memória, compreensão, linguagem, atenção e raciocínio [39,40]. Vários fatores de risco foram associados com a doença, no entanto, o aumento da idade é o fator que desempenha o papel de maior risco [40]. Apenas 10% dos doentes possuem uma idade inferior a 65 anos [39,40]. Os restantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem traumatismo craniano, depressão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, tabagismo, ascendentes com idade elevada, histórico familiar de demência, níveis de homocisteína elevados e a presença do alelo APOE e4 [40]. A patogénese da doença de Alzheimer está relacionada com o aparecimento e acumulação de placas extracelulares compostas por peptídeos β amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteínas τ [39]. A presença destas proteínas aliada à neuroinflamação que é desencadeada origina neurotoxicidade e a consequente morte neuronal com a respetiva perda das capacidades cognitivas [39,40].

Sendo o foco desta atividade a relação entre os IBP e o possível desenvolvimento da doença de Alzheimer procedi à respetiva investigação. Os artigos que analisei incluíram estudos retrospectivos com duração superior a 15 anos efetuados a partir da análise de bases de dados com informação de

milhões de utentes e meta-análises de vários ensaios clínicos humanos. De acordo com os estudos, não foi possível estabelecer uma relação causal entre a utilização de IBP e o desenvolvimento de Alzheimer [41,42,43,44,45,46,47].

Conclusão: O doente deveria utilizar o IBP da forma prescrita pelo médico de maneira a combater a azia recorrente sem se preocupar com o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Além disso, o facto de utilizar o fármaco de forma pontual não permite atenuar os sintomas [37,38]. Apesar de se ligarem de forma irreversível à bomba de protões, os IBP necessitam de alguns dias para atingir o efeito desejado no que toca à adequação da secreção gástrica, pois existe uma reciclagem das bombas de protões inibidas e estes fármacos possuem uma semi-vida curta de 1 hora em média [37,38].

Atividade nº5 - Análogos arGLP1 e o uso “off-label”

Contexto: Desde o início do meu estágio a popularidade dos análogos arGLP1 cresceu bastante, no entanto, reparei que nem sempre eram utilizados de acordo com a sua indicação terapêutica. Apesar destes fármacos possuírem uma Autorização de Introdução no Mercado para o controlo da DM tipo 2, uma porção significativa dos utilizadores administravam-nos para perder peso.

Perante o interesse crescente nestes medicamentos, tanto eu como o resto da equipa da farmácia fomos muito requisitados para o esclarecimento de dúvidas por parte dos utentes. De modo a preparar-nos melhor para esta tarefa o meu monitor sugeriu que eu criasse uma apresentação, presente no anexo 1, que abrangesse a principal diferença entre estes fármacos e as insulinas, os tipos de análogos arGLP1 disponíveis na farmácia, o mecanismo de ação, os principais efeitos adversos e de que maneira permitiam perder peso.

Desenvolvimento: A DM é uma disfunção metabólica crónica que se caracteriza por apresentar valores de glicemia elevados de uma forma persistente. Esta hiperglicemia é causada pelo mau funcionamento dos mecanismos envolvidos na homeostasia da glicose [48,49]. Existem diversos subtipos de DM, no entanto, o foco será a DM tipo 2 visto que os análogos arGLP1 são indicados no tratamento de indivíduos que possuem esta patologia. A DM tipo 2 surge quando existe uma secreção deficiente de insulina, um desenvolvimento de mecanismos de resistência aos processos de integração da insulina ou ambos [48,49]. Segundo a Associação Americana da Diabetes a metformina continua a ser a primeira linha de tratamento desta condição [50]. No entanto, a adição de um análogo arGLP1 deve ser considerada em pacientes com contraindicação ou intolerância à metformina, que possuam uma hemoglobina 1,5% acima do alvo ou que não atinjam esse mesmo alvo em três meses, particularmente nos doentes com aterosclerose, problemas cardíacos ou problemas renais [50].

Em Portugal são comercializados quatro análogos arGLP1 nomeadamente dulaglutido, exenatido, liraglutido e semaglutido. Estes mimetizam uma hormona libertada por células intestinais denominada GLP1 [51]. Esta hormona é libertada quando há a ingestão de alimentos sendo uma incretina, ou seja, quando há uma ingestão de glucose via oral consegue despoletar uma produção de insulina muito superior comparativamente à administração intravenosa da mesma quantidade de glucose. E, dependendo da dimensão do estímulo, este efeito de incretina pode ser responsável por até 70% de toda a insulina produzida em resposta aos alimentos ingeridos em seres saudáveis [51]. Para além disso possuímos receptores para a GLP1 ao longo de todo o corpo o que faz com que sejam exercidos efeitos a vários níveis. Por exemplo, a nível cerebral diminui o apetite e exerce neuroproteção, relativamente ao estômago atrasa o esvaziamento gástrico, no pâncreas favorece a maior produção de insulina ao despoletar uma maior proliferação de células beta e uma diminuição da apoptose das mesmas, nos tecidos permite um aumento da sensibilidade à insulina e ao nível do fígado reduz a produção de glicogénio o que ajuda na diminuição da glucose libertada para o sangue [52]. No entanto, o efeito da GLP1 é muito curto visto que a mesma possui um tempo de semi-vida de cerca de 2 minutos devido à degradação realizada pela enzima DPP-4 [53].

A grande vantagem dos análogos arGLP1 centra-se na capacidade de mimetizar a ação da GLP1 por um período mais longo visto que são mais resistentes à degradação por parte da enzima DPP-4 [54]. Com estes análogos o utilizador poderá usufruir de todos os benefícios da GLP1 anteriormente mencionados, melhorando o controlo da DM tipo 2 [54].

No entanto, muitos clientes saudáveis do ponto de vista endócrino que pretendem perder peso, sentem-se tentados a utilizar estes análogos devido aos benefícios que estes proporcionam. A perda de peso com estes análogos é obtida com a menor ingestão de alimentos provocada pela supressão de apetite, saciedade prolongada, ausência de fome e diminuição da impulsividade para ingerir comida [55]. Através da obtenção de uma prescrição médica “off-label” esses clientes utilizam estes fármacos para atingir a diminuição do peso corporal [55]. A perda de peso obtida com estes análogos varia de indivíduo para indivíduo de acordo com a mudança de dieta, rotina física e metabolismo. A média da perda de peso atinge os 3 kg, no entanto, o semaglutido merece ser destacado. Este análogo demonstra o maior potencial de perda de peso pois permitiu perder 2,3 vezes mais peso comparativamente aos seus semelhantes. De acordo com os estudos efetuados, com a utilização do semaglutido conseguiu-se atingir uma perda de peso por volta dos 7 kg ao invés dos 3 kg [55,56].

Contudo, como em todos os fármacos, existem efeitos adversos. Relativamente aos efeitos adversos muito frequentes constantes nos respectivos RCM incluem-se diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal [57,58,59,60].

Conclusão: Apesar dos efeitos adversos e mesmo sendo saudáveis do ponto de vista endócrino, existem indivíduos que preferem a utilização “off-label” destes fármacos para obter uma diminuição de massa gorda. É de salientar que estes fármacos possuem stocks muito limitados,

estando esgotados na maior parte das vezes que são requisitados. Portanto, na minha opinião, tanto os médicos como os utentes não devem promover o uso dos análogos arGLP1 para a perda de peso, visto que os doentes diabéticos acabam por ser prejudicados.

Parte 2 - Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Vareniclina versus Bupropiom na Cessação Tabágica

Introdução

O tabagismo, uma das maiores ameaças à saúde a nível global, continua a desafiar o raciocínio lógico com base na sua prevalência e popularidade. A maioria dos fumadores reconhece que está a danificar a sua saúde e, uma porção significativa destes, relata que não aprecia o ato de fumar, no entanto, continuam a fumar [61,62]. Na Europa, com uma população estimada de 750 milhões, a quantidade de fumadores ultrapassa os 25% e um terço destes possuem idades entre os 25 e os 39 anos. Todos os anos mais de 700 000 pessoas morrem devido a doenças derivadas deste vício [61,62,63].

O tabagismo inicia-se através da pressão exercida por fatores psicossociais, sendo mantido mediante os efeitos farmacológicos da nicotina. É através do consumo desta substância exógena que os seus utilizadores desenvolvem o vício de fumar, mais especificamente, o vício da nicotina [61,64,66].

O vício da nicotina

O vício da nicotina é um dos vícios mais fáceis de adquirir e dos mais difíceis de abandonar [65]. Devido a este facto a prevalência de fumadores continua alta, apesar do ato de fumar ser desagradável e dos próprios fumadores possuírem conhecimento das consequências para a saúde [65]. Assim que estão viciadas, as pessoas fumam os cigarros necessários que lhes permita atingir as doses de nicotina que o corpo exige, existindo uma variabilidade interindividual no que toca à dose diária necessária [65].

A nicotina é um alcalóide vegetal encontrado na planta de tabaco em que as principais fontes são as espécies *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica* [65]. Paradoxalmente, a nicotina é a fonte do vício mas também pode ser a cura para a própria dependência, como se irá destacar mais à frente [65]. Apesar de não ser completamente benigna, a nicotina representa um risco mínimo para a saúde quando comparada com todos os outros elementos presentes no tabaco [65]. Quando o fumo do tabaco é inalado, a nicotina entra na corrente sanguínea rapidamente através da circulação pulmonar. Como é inalada consegue escapar ao efeito de primeira passagem do metabolismo hepático e intestinal, mantendo a sua grande biodisponibilidade. De seguida consegue atravessar a barreira hematoencefálica, o que lhe permite a difusão facilitada até ao cérebro. Este processo demora entre os 2 e os 8 segundos, desde a inalação até à chegada ao tecido cerebral [65].

A nicotina, com uma semivida de aproximadamente 2 horas, liga-se de uma forma seletiva aos nAChRs presentes no cérebro e noutros locais tais como junções neuromusculares, glândulas suprarrenais e gânglios nervosos [65,67]. Os nAChRs são canais ionotrópicos dependentes de ligandos e, quando a nicotina se liga aos recetores destes canais, permite a abertura dos mesmos [69]. Através da abertura dos nAChRs é facilitada a entrada de iões de cálcio na célula. Com a entrada destes iões para a célula há a ativação de canais de cálcio dependentes da voltagem, permitindo a entrada de mais cálcio. Um dos efeitos da entrada de cálcio no neurónio é a libertação de neurotransmissores dentro dos quais se incluem a dopamina e a serotonina [69,112]. A nicotina desempenha um papel fundamental na estimulação dos neurónios dopaminérgicos na área tegmental ventral do mesencéfalo e no núcleo accumbens, os quais são críticos para a perceção de prazer e recompensa induzidos por drogas [69,111]. A estimulação deste sistema dopaminérgico é considerado o principal mecanismo neuronal responsável pela recompensa e reforço positivo no desenvolvimento dos vícios [90]. Para além disto, existem dois neurotransmissores de grande importância para a regulação da libertação de dopamina sendo eles o glutamato e o ácido gama-aminobutírico [108]. Estes neurotransmissores estão envolvidos na regulação dos neurónios dopaminérgicos e, à medida que a exposição à nicotina se prolonga no tempo, a expressão dos receptores destes neurotransmissores sofre modificações que promovem o aumento da transmissão de glutamato e a diminuição da transmissão de ácido gama-aminobutírico, o que origina uma estimulação dopaminérgica superior à que é obtida no início do consumo da nicotina [108]. Este é mais um dos fatores que favorece a continuação do consumo de nicotina e dificulta o abandono desta substância [108].

Também é de salientar que a nicotina aumenta bastante a atividade do córtex préfrontal, tálamo e sistema visual com a ativação dos gânglios corticobasais e circuitos cerebrais talâmicos. Com isto pode-se aumentar temporariamente a agilidade mental e a função cognitiva. Além disso, reduz a ansiedade e aumenta o relaxamento muscular [65,67,68,69]. A nicotina também atua como uma substância simpaticomimética pois origina a libertação de catecolaminas tais como a dopamina e a norepinefrina sendo responsáveis pelo aumento do estado de alerta, taquicardia, efeito inotrópico positivo, contração dos vasos sanguíneos coronários e periféricos e aumento da pressão arterial [65,67,68,71].

Os nAChRs são receptores constituídos por cinco subunidades. O cérebro expressa 9 subunidades α , de $\alpha 2$ até $\alpha 10$, e três subunidades β , de $\beta 2$ até $\beta 4$. Os recetores mais abundantes são os $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ e $\alpha 7$ em que o último é composto apenas por subunidades $\alpha 7$ [69]. Os recetores $\alpha 4\beta 2^*$ (o asterisco indica que para além destas podem estar presentes outras subunidades) são os principais responsáveis pela sensibilidade e dependência de nicotina [69]. Em estudos efetuados em ratos, uma mutação no gene responsável pela subunidade $\alpha 4$ tornou o rato hipersensível à nicotina e a alteração do gene responsável pela subunidade $\beta 2$ eliminou os efeitos comportamentais causados pela nicotina [69]. A presença de outras subunidades diferentes nestes recetores pode influenciar o funcionamento

dos mesmos em que, por exemplo, a presença de uma subunidade $\alpha 5$ combinada com as subunidades $\alpha 4\beta 2$ aumenta a condutância do cálcio em 7 vezes [69]. A figura 2 demonstra de uma forma simplificada a estrutura dos nAChRs $\alpha 4\beta 2$.

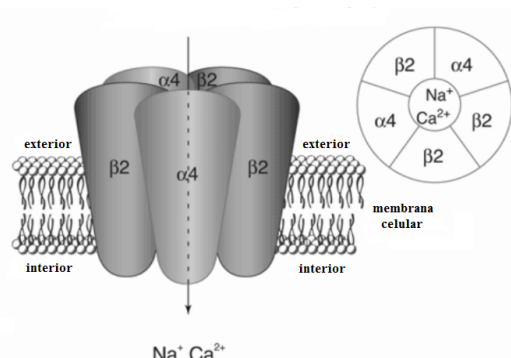


Figura 2 - Estrutura simplificada dos nAChRs $\alpha 4\beta 2$ [106]

Relativamente ao consumo de cigarros, os produtos de condensação resultantes da combustão do tabaco originam adutos que inibem as oxidases das monoaminas, promovendo ainda mais a dependência da nicotina [69,70,71]. As oxidases das monoaminas são enzimas responsáveis por catalisar o metabolismo da dopamina, serotonina e norepinefrina, logo, caso haja uma inibição enzimática o tempo de exposição a estes neurotransmissores será superior [69,70,71]. Através deste aumento de exposição aos neurotransmissores responsáveis pela sensação de prazer e bem estar tais como a dopamina e a serotonina, o vício da nicotina é incentivado [69,70,71,72]. Os sintomas mais comuns perante a abstinência da nicotina incluem ansiedade, dificuldade de concentração, irritabilidade e um impulso muito forte para fumar. O início destes sintomas ocorre dentro de 24 horas após a última administração de nicotina e podem durar dias ou até mesmo semanas [68].

O metabolismo hepático é responsável por 80 a 90% da metabolização total da nicotina, sendo o restante metabolizado nos pulmões e rins, originando o metabolito inativo, a cotinina [68]. Uma pequena percentagem da nicotina é excretada na urina sem sofrer metabolização [68]. Quando a nicotina sofre metabolismo hepático é metabolizada principalmente pela enzima CYP2A6 e é convertida em cotinina. A cotinina é um metabolito que pode ser utilizado como biomarcador de exposição à nicotina [65,67]. Existem grandes variações individuais na taxa de metabolismo da nicotina devido ao polimorfismo genético da CYP2A6, sendo o metabolismo mais rápido em caucasianos do que em africanos e asiáticos. As hormonas sexuais também influenciam a atividade desta enzima em que as mulheres metabolizam a nicotina mais rapidamente do que os homens [65,67].

O vício da nicotina pode ser quantificado através do Teste de Fagerström para a Dependência de Nicotina [62]. Este teste, presente no anexo 2, consiste numa série de 6 perguntas em que dependendo da resposta é atribuída uma pontuação. No final das 6 perguntas, caso a pontuação se situe entre os 0 e os 3 pontos a dependência da nicotina é baixa, entre os 4 e os 6 pontos a

dependência é moderada e entre os 7 e os 10 pontos a dependência é alta [62]. As pontuações obtidas neste teste permitem selecionar a estratégia terapêutica mais benéfica para a cessação tabágica [62].

Consequências do tabaco para a saúde

Como referido anteriormente a nicotina não é o maior problema do tabagismo. O verdadeiro perigo para a saúde são as patologias desenvolvidas através da combustão dos inúmeros componentes presentes no cigarro [73]. Assim que ocorre a combustão do tabaco e o fumo é inalado, as partículas libertadas rapidamente aumentam de tamanho devido à humidade presente no trato respiratório e, de seguida, à medida que o fumo vai condensando, entre 50 a 95% dessas partículas acumulam-se nos brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares [73,74]. Apesar de ainda não se conhecer todos os mecanismos relacionados com o desenvolvimento das mais diversas patologias derivadas do tabagismo, vários estudos estabeleceram uma relação de causalidade entre a exposição prolongada ao tabaco e essas patologias [75,76,77,78]. Nestas incluem-se a doença arterial coronária, o cancro do pulmão, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a menor capacidade de reprodução [75,76,77,78].

No que toca ao desenvolvimento da doença arterial coronária tudo se inicia quando há a inalação do fumo do tabaco que provoca o aumento de radicais livres em circulação no organismo, originando um aumento do stress oxidativo [75]. O stress oxidativo promove a disfunção endotelial dos vasos sanguíneos, o aumento de fatores pró trombóticos com uma diminuição dos fatores fibrinolíticos, a maior ativação de leucócitos e plaquetas, o aumento da peroxidação lipídica, o aumento da produção e adesão de moléculas inflamatórias e a proliferação de músculo liso, o qual possibilita a formação de placas ateroscleróticas [75].

Para além dos cancros incidentes nos pulmões o tabagismo foi associado com mais de 17 tipos de cancros nos quais se incluem órgãos como a faringe, laringe, esófago, bexiga, estômago, fígado, rins, pâncreas, cólon, cérvix e ovários [76]. Existem mais de 60 compostos cancerígenos no fumo do tabaco tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, formaldeído, benzeno e monóxido de carbono [79,80]. O mecanismo cancerígeno inicia-se com o dano direto do DNA. Os compostos carcinogénicos estabelecem ligações covalentes com o DNA formando adutos. Estes adutos são moléculas de DNA danificadas que, caso não sejam reparadas adequadamente, irão provocar mutações durante a divisão celular. O produto desta divisão será outra cópia de DNA danificada e, à medida que o tempo passa, esta acumulação de células danificadas levará à perturbação do ciclo celular promovendo a formação de tumores neoplásicos [81].

A doença pulmonar obstrutiva também demonstrou possuir uma grande correlação com o tabagismo [82]. O fumo do tabaco contém concentrações muito elevadas de oxidantes e estes são muito reativos, induzindo um estado de inflamação nos pulmões e no restante trato respiratório, mesmo em fumadores com função pulmonar normal [82]. De acordo com biópsias obtidas do trato

respiratório de fumadores foi possível encontrar um número aumentado de células inflamadas em diversas partes do pulmão com uma consequente reestruturação do órgão. Isto foi consequência das respetivas lesões e reparações provenientes da inalação do fumo do tabaco e do processo inflamatório crónico. As mudanças estruturais e o processo inflamatório aumentam à medida que a severidade da doença aumenta e persistem mesmo após cessação tabágica [82].

Relativamente à capacidade de reprodução, esta também é prejudicada pelo tabagismo. No sexo masculino foi correlacionado com uma diminuição do volume, densidade e contagem total de sémen [83]. No sexo feminino foi demonstrado que o tabagismo perturbou o funcionamento do ciclo menstrual e provocou a diminuição da produção de óvulos viáveis [84]. Durante a gravidez o ato de fumar tabaco foi associado com um baixo peso do bebé e criptorquidismo [85,86].

Estas são apenas as consequências mais comuns, visto que existem mais efeitos negativos associados ao tabagismo [68]. O tabagismo prejudica a função imunológica o que resulta num aumento de infeções pulmonares e artrite reumatóide [68,87]. Aumenta o risco de úlceras pépticas [68]. Em mulheres fumadoras que se encontram na fase pós menopausa provoca uma menor densidade óssea e aumenta o risco de fraturas da anca [68]. Fumadores diabéticos possuem maior risco de desenvolver complicações incluindo nefropatia, cegueira, neuropatia periférica e amputações [68]. Estudos recentes revelaram que os fumadores possuem um risco de desenvolver DM 2, 30 a 40% superior, quando comparados com não fumadores [68].

A Cessação Tabágica

Todos os anos cerca de 40% dos fumadores tentam deixar de fumar. Destes 40% apenas entre 4 a 6% são bem sucedidos o que revela que em cada ano apenas 2% dos fumadores conseguem abandonar este vício [88].

Mais de 75% das pessoas que tentam deixar de fumar por elas próprias sem qualquer tipo de ajuda sofrem uma recidiva dentro de uma semana [88]. O risco de recidiva continua a ser alto mesmo em fumadores que deixaram de fumar por períodos mais longos. Os pacientes que estão sem fumar pelo menos há 12 meses possuem uma probabilidade de recidiva de 35% durante o resto das suas vidas [88]. O aconselhamento repetido, conciso e discreto aumenta as taxas de sucesso no abandono do vício [88].

De maneira a aumentar a eficácia das tentativas de cessação tabágica, a Organização Mundial de Saúde aconselha que todos os profissionais de saúde possuam um papel proativo no combate ao uso do tabaco [89]. Para além da apresentação de tratamentos farmacológicos, a Organização Mundial de Saúde sugere que os profissionais de saúde devem educar e ajudar o utente relativamente a este tema [89]. Deve ser demonstrado o impacto que o tabagismo possui na saúde, nos gastos financeiros, no estabelecimento de relações sociais e qual o motivo que dificulta a cessação tabágica. É sugerido que se explique ao utente de que maneira se origina e se prolonga a dependência ao nível fisiológico,

emocional e psicológico [89]. Através da desmistificação da dependência, do aconselhamento comportamental, do contacto estreito e repetido entre o profissional de saúde e o utente, a percentagem dos casos de sucesso que atingem a cessação tabágica poderá ser aumentada mais rapidamente [89].

Os principais tratamentos farmacológicos disponíveis para a cessação tabágica são a terapia de substituição da nicotina, a citisiniclina, a vareniclina e o bupropiom [62].

Terapia de substituição da nicotina

A TSN baseia-se na administração controlada de nicotina facilitando a abstenção do tabaco [62,90]. Através da TSN são gerados níveis de concentração sanguínea de nicotina mais estáveis apesar de serem mais baixos do que aqueles obtidos com cigarros [62,90]. Mesmo com os níveis de concentração de nicotina mais baixos consegue-se reduzir os sintomas de privação tais como irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, disforia, aumento de apetite, ganho de massa gorda e distúrbios do sono [62,90]. A TSN deve ser feita com a combinação de produtos de ação rápida e de ação lenta devido ao perfil farmacocinético mais benéfico e mais eficaz comparativamente à TSN em monoterapia [62,91,92]. Os produtos de ação lenta como os adesivos transdérmicos administram nicotina a uma taxa estável auxiliando o controlo dos sintomas de privação. Os outros produtos de ação rápida tais como pastilhas para mascar, pastilhas orodispersíveis, inaladores ou sprays nasais aliviam os sintomas mais rapidamente do que os adesivos transdérmicos [62,90]. Os produtos de ação rápida são mais utilizados em períodos de crise nos quais existe uma maior incidência dos sintomas de privação [62,90]. Normalmente a TSN dura cerca de 12 semanas, no entanto o tratamento de fumadores muito dependentes deverá ser mais extenso, pelo menos até se sentirem confiantes o suficiente para não sofrerem recidivas [62,90]. A dosagem da TSN deve ser ajustada ao consumo de cigarros e ao grau de dependência da pessoa fumadora conforme as dosagens de referência sem se ultrapassar a dose diária de 50 mg [93].

Os efeitos adversos mais comuns transversais a todos os produtos de TSN incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tonturas, cefaleias e irritação local [62,90]. Depressão e distúrbios do sono são sintomas comuns de abstinência do tabaco [62,90]. Indivíduos com histórico de depressão devem ser sujeitos a monitorização adicional de modo a não sofrerem recaídas. Pacientes que sofrem de depressão devem iniciar um tratamento antidepressivo em simultâneo com as estratégias para cessação tabágica [62,90].

A TSN não é sujeita a receita médica em Portugal [93].

Citisiniclina

A citisiniclina também conhecida por citisina é um alcalóide vegetal encontrado em vários géneros de plantas tais como *Cytisus Laburnum* e *Sophora Tetraptera* [105]. A citisiniclina não é uma substância nova sendo utilizada para a cessação tabágica na Europa de leste desde meados da década de 60. No entanto, o seu preço de venda relativamente baixo nunca foi um incentivo para as empresas investirem nesta molécula [105].

O seu mecanismo de ação baseia-se no seu papel de agonista parcial seletivo dos nAChRs $\alpha 4\beta 2$ e de antagonista ao impedir a ligação da nicotina aos respetivos receptores [62,102,103].

A duração do tratamento com a citisiniclina é de apenas 25 dias em que uma caixa de 100 comprimidos de 1,5 mg é suficiente para realizar o tratamento e, de acordo com os estudos efetuados, a citisiniclina demonstrou uma taxa de abstinência 59% superior comparativamente aos placebo [104,105].

No que toca aos efeitos adversos, os mais frequentes são aumento de apetite com o consequente aumento de peso, tonturas, vômitos, náuseas, perturbações do sono (insónia, sonhos anormais, pesadelos), dores de cabeça, azia, taquicardia [62,105,106].

Está contraindicada em doentes com aterosclerose avançada, angina instável, histórico recente de enfarte do miocárdio, arritmia clinicamente significativa e histórico de AVC recente, visto que provoca respostas ao nível do sistema nervoso simpático e do sistema nervoso parassimpático, provocando alterações do batimento cardíaco e da pressão arterial [104,109]. Também está contraindicada na gravidez e em lactantes devido à falta de estudos de segurança [104,110].

A Citisiniclina não é sujeita a receita médica em Portugal [93].

Vareniclina versus Bupropiom

Vareniclina

A vareniclina é um agonista parcial com alta afinidade para os nAChRs $\alpha 4\beta 2$ desempenhando também um papel de antagonista ao impedir a ligação da nicotina a esses receptores [93,95]. Como antagonista, a vareniclina impede que a nicotina ative os nAChRs $\alpha 4\beta 2$ inibindo a consequente estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico do sistema nervoso central. A vareniclina liga-se de uma forma seletiva aos nAChRs $\alpha 4\beta 2$ promovendo a cessação tabágica e prevenindo os sintomas de abstinência enquanto são mantidos níveis mais moderados de dopamina no cérebro [93,95].

O tratamento com a vareniclina deve ser iniciado de 1 a 2 semanas antes da data prevista para deixar de fumar. Através deste método consegue-se tornar os cigarros menos satisfatórios, diminuindo a recompensa pelo ato de fumar e os sintomas de abstinência. A dose deve ser ajustada

progressivamente de maneira a evitar os efeitos adversos mais comuns tais como náuseas, insónias, sonhos vívidos e cefaleias [62,95,97].

A posologia de tratamento é a seguinte:

- Do 1º ao 3º dia - 1 comprimido de 0,5 mg, uma vez ao dia;
- Do 4º ao 7º dia - 1 comprimido de 0,5 mg, duas vezes ao dia;
- A partir do 8º dia até ao fim do tratamento - 1 comprimido de 1 mg, duas vezes ao dia [93].

A duração habitual do tratamento é de 12 semanas, no entanto pode ser prolongado por mais 12 semanas mantendo-se a posologia de 1 comprimido de 1 mg, duas vezes ao dia [62,95,98]. Os fumadores que atingiram a abstinência por, pelo menos, 7 dias no fim do tratamento inicial foram sujeitos a mais 12 semanas de tratamento adicional. Com este tratamento adicional foi demonstrada uma abstinência contínua muito mais elevada entre as semanas 13 e 24, comparativamente aos placebo (70,5% face a 49,6%). Esta vantagem foi mantida mesmo após o término do tratamento em que o acompanhamento foi efetuado até à semana 52 [98].

A vareniclina não é recomendada na gravidez, lactantes ou menores de 18 anos [62,90,95].

Esta substância é excretada pelo rim de uma forma significativa logo é necessária uma redução na dose quando se administra a doentes com problemas renais (com uma filtração glomerular abaixo dos 30mL/min). Nestes pacientes a dose máxima recomendada é de 1 mg, uma vez por dia. Nos pacientes com doença renal em estado terminal em hemodiálise é recomendada uma dose máxima de 0,5 mg por dia [62,95]. De maneira a diminuir as possíveis náuseas, a vareniclina pode ser tomada com alimentos ou com bastante água. Relativamente aos sonhos vívidos, a ocorrência destes pode ser diminuída ao efetuar-se uma redução de dose progressiva até à suspensão da dose da noite, mantendo-se apenas a dose da manhã [62,95]. No que toca a doentes com doenças cardiovasculares estáveis pode-se administrar este fármaco com segurança. Relativamente a doentes com síndrome coronariana aguda é necessária precaução devido à falta de dados inequívocos no que toca à segurança de utilização nestes casos [62,95].

Além disto, existe um alerta imposto pela *Food and Drug Administration* destacando a possível ocorrência de sintomas psiquiátricos severos, incluindo ideação suicida. Os utilizadores desta substância devem possuir uma supervisão terapêutica mais rigorosa para monitorizar estes sintomas comportamentais [95].

A vareniclina era sujeita a prescrição médica obrigatória em Portugal [93]. No entanto, desde 2021 a vareniclina deixou de ser comercializada em Portugal devido à deteção de impurezas acima do limite de ingestão diária aceitável determinado pela *European Medicines Agency* [113].

Bupropiom

O bupropiom, inicialmente utilizado como antidepressivo, foi o primeiro agente não nicotínico a demonstrar eficácia no tratamento da cessação tabágica [62,68,99]. O seu mecanismo de

ação baseia-se no seu papel como inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina prolongando o efeito destes neurotransmissores na sinapse neuronal. O bupropiom é capaz de prevenir os desejos de fumar e os sintomas de abstinência através da inibição da recaptção de dopamina, a qual medeia os circuitos de recompensa associados ao uso da nicotina. Para além disto é também um antagonista fraco dos nAChRs [62,68,99].

Os estudos efetuados demonstraram que ao utilizar-se este fármaco na cessação tabágica foi possível atingir taxas de abstinência 2 vezes superiores quando comparado com placebos, sendo igualmente eficaz no sexo masculino e no sexo feminino [100]. O bupropiom consegue aliviar sintomas relacionados com a privação de nicotina incluindo a depressão o que reduz a dificuldade da abstinência. Mesmo os fumadores com uma dependência de nicotina muito elevada experienciam menos sintomas depressivos relacionados com a abstinência [68,99]. É de salientar que a sua eficácia na cessação tabágica não tem a ver com as suas capacidades antidepressivas, aliás os seus resultados positivos foram demonstrados mesmo em pacientes que não sofriam de depressão. Na cessação tabágica a sua ação antidepressiva contribui menos de 20% para o sucesso dos pacientes [68,99].

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado cerca de 2 semanas antes da data prevista para deixar de fumar de maneira a atingir-se a concentração sanguínea ideal que irá facilitar a cessação tabágica [62,93]. A terapia deve ser iniciada com 150 mg por dia durante 6 dias. De seguida, no sétimo dia deve-se aumentar para 150 mg duas vezes por dia. A duração habitual do tratamento é de 8 a 12 semanas [62,93]. A toma de 300 mg de uma só vez ou repartida por duas tomas diárias possuem a mesma eficácia, no entanto recomenda-se a toma de 150 mg duas vezes por dia porque há uma redução da incidência de efeitos adversos [62,101]. A dose diária recomendada é de 300 mg de bupropiom, no entanto caso o paciente não consiga tolerar esta dose devido à ocorrência de efeitos adversos deve-se reduzir para 150 mg por dia [62,101].

Os efeitos adversos mais comuns são insónias com uma incidência entre os 30 e os 40% e boca seca com uma incidência de 10% [68,99]. As insónias podem ser evitadas com a administração da primeira dose de manhã e da segunda dose no final do dia, pelo menos 4 horas antes de ir dormir [68,99]. Um efeito adverso mais grave são convulsões, possuindo uma incidência de 0,1%. Como o bupropiom facilita o aparecimento de convulsões é contraindicado em pessoas com distúrbios convulsivos [68,99]. Logo, pacientes com histórico de convulsões ou epilepsia não devem utilizar este fármaco [62,90].

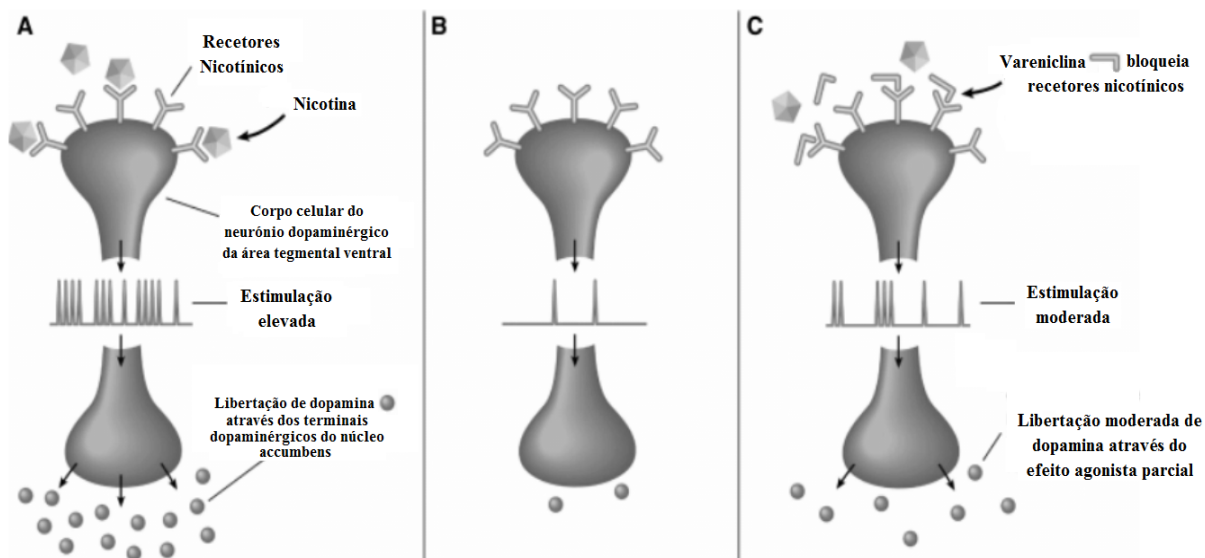
O bupropiom deve ser utilizado com precaução em pacientes com problemas hepáticos e renais. A dose recomendada nestes pacientes é de 150 mg por dia [62]. Este fármaco está contraindicado na gravidez e lactantes devido à falta de estudos de segurança [62,90]. A utilização de medicamentos inibidores irreversíveis das oxidases das monoaminas deve ser interrompido pelo menos 14 dias antes de se iniciar o tratamento com bupropiom devido ao risco de aumento da pressão arterial [114,116].

O bupropiom requer prescrição médica obrigatória em Portugal [93].

Mecanismos de ação

Vareniclina

A vareniclina é um agonista parcial com alta afinidade para os nAChRs $\alpha 4\beta 2$ desempenhando também um papel de antagonista ao impedir a ligação da nicotina a esses mesmos receptores [93,95]. O seu mecanismo de ação é demonstrado na figura 3:



A-Ação da nicotina obtida dos cigarros B-Privação da nicotina e baixa liberação dopaminérgica C-Ação da vareniclina nos nAChRs

Figura 3 - Efeitos dopaminérgicos da nicotina e da vareniclina (adaptado de [106])

Bupropiom

O bupropiom é um inibidor da recaptação da dopamina e da norepinefrina prolongando o efeito destes neurotransmissores na sinapse neuronal. Para além disto é também um antagonista fraco dos nAChRs [62,68,99]. A figura 4 ilustra o seu mecanismo de ação de uma forma simplificada:

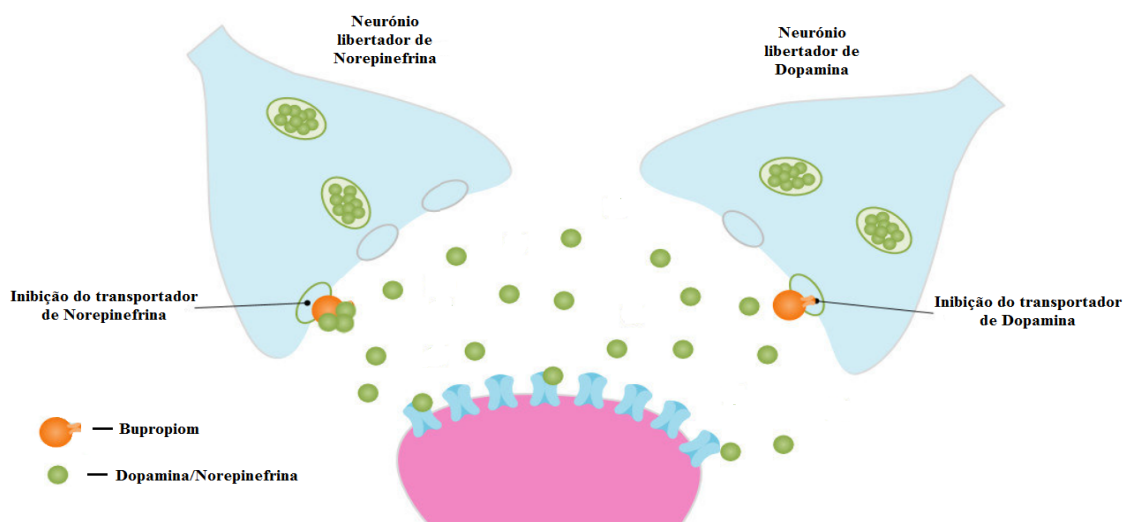


Figura 4 - Mecanismo de ação do bupropiom (adaptado de [107])

Eficácia

Relativamente à eficácia, quando se realizou um tratamento de 12 semanas com cada um dos fármacos a vareniclina revelou ser mais eficaz do que o bupropiom [106]. A taxa de abstinência contínua entre a semana 9 e a semana 12 foi de 44% para a vareniclina e de 29,5% para o bupropiom [106]. Entre a semana 9 e a semana 24 as taxas de abstinência contínua atingiram os 29,5% para a vareniclina e os 20,7% para o bupropiom [106]. Entre a semana 9 e a semana 52 as taxas de abstinência contínua foram de 21,9% para a vareniclina e de 16,1% para o bupropiom [106].

Efeitos adversos e adesão terapêutica

Relativamente à vareniclina os efeitos adversos mais comuns são nasofaringite, sonhos vívidos, insónias, cefaleias e náuseas [62,95,97,115]. Embora seja raro, existe a possível ocorrência de sintomas psiquiátricos severos, incluindo ideação suicida [95].

No que toca ao bupropiom os efeitos adversos mais comuns são insónias, sonhos vívidos, cefaleias, boca seca, náuseas e vômitos. Um possível efeito adverso mais grave é a ocorrência de convulsões com uma incidência de 0,1% [68,99,116].

No que diz respeito aos efeitos adversos comuns aos dois fármacos, as náuseas foram mais frequentes com a vareniclina (26,7% versus 16,7%), as insónias foram mais frequentes com o bupropiom (31,4% versus 23,3%), as cefaleias foram mais frequentes com o bupropiom (14,7% versus 11,6%) e relativamente aos sonhos vívidos estes foram mais frequentes com a vareniclina (15,1% versus 5,9%) [117].

A vareniclina e o bupropiom foram capazes de reduzir os sintomas de abstinência e o desejo de fumar, no entanto o tratamento com bupropiom revelou uma maior taxa de abandono devido aos respetivos efeitos adversos [106].

Advertências:

Vareniclina

Nos ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização foram notificados casos de convulsões em doentes tratados com vareniclina com e sem antecedentes convulsivos [115]. A vareniclina deve ser utilizada com precaução em doentes com antecedentes convulsivos ou outros quadros clínicos que possam diminuir o limiar convulsivo [115].

Em doentes com compromisso renal grave (depuração estimada da creatinina < 30 mL/min) a dose recomendada de vareniclina é de 1 mg uma vez por dia. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 0,5 mg uma vez por dia durante os 3 primeiros dias e aumentada posteriormente para 1 mg uma vez por dia. Não se recomenda o tratamento com vareniclina em doentes com doença renal em fase terminal devido à experiência clínica insuficiente [115].

Bupropiom

O bupropiom está contraindicado em doentes que estejam a tomar outro medicamento que contenha esta substância uma vez que a incidência de convulsões é dose-dependente e também para evitar sobredosagem [116]. É contraindicado em doentes com doença convulsiva atual ou histórico de convulsões, doentes com tumor no sistema nervoso central, doentes que, em qualquer altura durante o tratamento, interrompam abruptamente o consumo de álcool ou qualquer medicamento que se saiba associado ao risco de convulsões quando suspenso (em particular benzodiazepinas), doentes que administram medicamentos capazes de reduzir o limiar de convulsão (antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteróides sistémicos, quinolonas e anti-histamínicos sedantes), doentes com cirrose hepática grave, doentes com diagnóstico anterior ou atual de bulimia ou anorexia nervosa [116]. Por fim, a utilização concomitante de bupropiom e inibidores das oxidases das monoaminas está contraindicada [116].

O bupropiom é principalmente excretado pela urina, tal como os seus metabolitos. Por este motivo, em doentes com compromisso renal o bupropiom e os seus metabolitos poderão acumular-se em maior extensão que o normal. Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis efeitos indesejáveis (por exemplo insónia, boca seca, convulsões) que possam indicar níveis elevados do fármaco ou dos seus metabolitos [116].

Tanto a vareniclina como o bupropiom são contraindicados na gravidez, em lactantes ou em menores de 18 anos [93,115,116].

Interações medicamentosas:

Vareniclina

A vareniclina não apresenta interações clinicamente significativas com outros fármacos [115]. No entanto, a coadministração de cimetidina com vareniclina aumenta a exposição sistémica da vareniclina em 29% devido a uma redução da depuração renal da vareniclina. Em doentes com compromisso renal grave a administração concomitante de cimetidina e vareniclina deve ser evitada [115].

Bupropiom

Embora não seja metabolizado pela enzima CYP2D6, o bupropiom e o seu principal metabolito hidroxibupropiom inibem a via da CYP2D6 [116]. A administração concomitante de bupropiom e medicamentos metabolizados por esta enzima deve ser feita com muita precaução iniciando-se pelas doses mais baixas possíveis, visto que a inibição da CYP2D6 pode originar concentrações máximas até 5 vezes superiores ao que seria esperado em condições normais [116]. Os medicamentos que necessitam de ativação metabólica pela CYP2D6 para serem eficazes (por exemplo tamoxifeno) podem apresentar eficácia reduzida quando administrados concomitantemente [116].

A administração simultânea de bupropiom com agentes serotoninérgicos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina pode originar o desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Se o tratamento concomitante de bupropiom com outro agente serotoninérgico for clinicamente necessário é aconselhável a observação adequada do doente, em particular durante o início do tratamento e durante o aumento das doses [116].

Uma vez que o bupropiom é extensamente metabolizado deve-se ter atenção quando é administrado concomitantemente com indutores do metabolismo (por exemplo carbamazepina, fenitoína, ritonavir) ou inibidores do metabolismo (por exemplo valproato) dado que podem afetar a sua eficácia clínica e segurança [116].

Recomenda-se precaução na administração de bupropiom a doentes em tratamento concomitante com levodopa ou amantadina. Dados clínicos limitados sugerem uma maior incidência de efeitos indesejáveis (náuseas, vômitos e efeitos do foro neuropsiquiátrico) nestes doentes [116].

Custo:

A vareniclina revelou ter um custo 58% mais elevado comparativamente ao bupropiom [105].

Conclusão:

A vareniclina revelou ser mais eficaz e segura na cessação tabágica, apesar do tratamento com vareniclina ser mais caro do que o tratamento com bupropiom.

Pensamentos finais:

Com a realização deste projeto foi possível obter um conhecimento muito mais aprofundado no que toca à dependência do tabaco e às terapêuticas farmacológicas disponíveis para combater este vício global. Proporcionou-me mais ferramentas para enfrentar o respetivo aconselhamento farmacológico e, deste modo, conseguirei desempenhar um atendimento ao utente muito mais completo.

Tema 2 - A Melatonina e o combate à Insónia

Introdução

O aconselhamento farmacêutico no que toca ao tratamento de insónias foi muito requisitado durante o meu estágio curricular, principalmente por utentes com idades mais avançadas. Este distúrbio do sono inclui dificuldade para adormecer, incapacidade de dormir as horas necessárias de forma ininterrupta e uma qualidade de sono baixa ou não reparadora [118]. Perante a escolha limitada de opções não sujeitas a receita médica, o aconselhamento incidiu na utilização de suplementos contendo melatonina.

Devido à falta de feedback por parte dos clientes, decidi investigar se a simples administração desta substância é suficiente para promover a resolução dos sintomas provenientes desta condição prevalente em 10% da população adulta [119].

O sono

O sono é um processo natural que faz parte da rotina diária de cada ser humano, ocupando cerca de um terço do tempo total de vida do mesmo [120]. Apesar de não se saber na totalidade quais são as funções deste processo natural, sabe-se que o mesmo é imperativo para assegurar as funções cognitivas e motoras [120]. O distúrbio do sono está associado com problemas de concentração, lapsos de memória, perda de energia, fadiga, letargia, sonolência e instabilidade emocional [120]. Este processo natural é um processo complexo que envolve duas fases denominadas movimento ocular não rápido e movimento ocular rápido, sendo alternadas entre si através de ciclos de aproximadamente 90 minutos. A função destes ciclos e das respetivas mudanças de fase ainda não é totalmente compreendida, no entanto ciclos irregulares ou a falta de alguma destas fases estão associados com distúrbios do sono [121]. A fase NREM engloba 4 etapas com diferentes profundidades de sono em que o cérebro demonstra uma atividade diminuída e sincronizada [121,122]. Na fase REM o cérebro demonstra uma atividade elevada e não sincronizada muito semelhante à que é registada quando estamos acordados. A fase de REM é associada com o ato de sonhar e com o característico movimento ocular rápido [121,122].

O ciclo do sono inicia-se com a fase NREM na etapa 1, progredindo até à etapa 4 e termina com a fase REM. A fase NREM constitui cerca de 75 a 80% do tempo total do sono enquanto que a fase REM constitui os restantes 20 a 25% [121,122]. No entanto, estas duas fases não estão uniformemente distribuídas ao longo de uma noite de sono. À medida que o tempo passa e novos ciclos se iniciam a quantidade de tempo de NREM vai diminuindo e a quantidade de REM vai aumentando, tal como indicado na figura 5 [121,122].

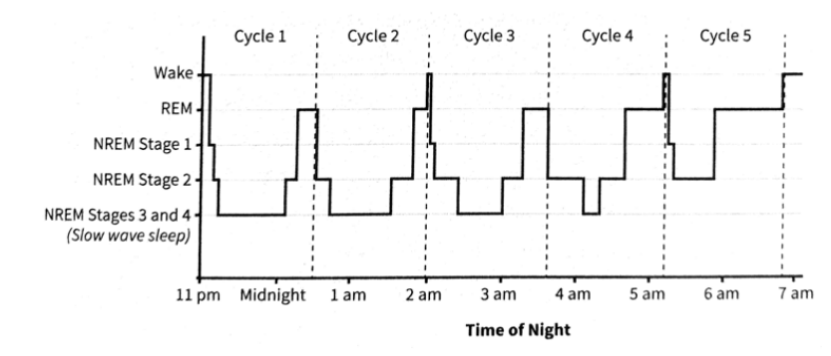


Figura 5 - Ciclos e fases do sono [122]

O sono inicia-se com a etapa 1 da NREM em que esta etapa apenas possui um papel transicional de iniciação do ciclo do sono [120,121]. Possui uma duração entre 1 e 7 minutos sendo facilmente interrompida por ruído. A etapa 2 possui uma profundidade de sono maior em que é necessária a existência de estímulos externos mais intensos para interromper o processo, possuindo uma duração entre os 10 e os 25 minutos [120,121]. As etapas 3 e 4 são as etapas com a menor atividade cerebral e com a maior profundidade do sono, acreditando-se que são estas as etapas de sono mais reparadoras [123]. A etapa 3 tem uma duração de apenas alguns minutos, passando-se de seguida para a etapa 4. Nesta etapa é extremamente difícil acordar o indivíduo através de estímulos externos, possuindo uma duração entre os 20 e os 40 minutos [120,121]. Durante esta fase NREM a atividade muscular é baixa e os olhos normalmente não se movimentam, com exceção de um movimento ocular muito lento no início da fase [120,121].

De seguida é iniciada a fase REM em que a mesma é caracterizada pela alta atividade cerebral não sincronizada, inércia muscular e movimentos oculares muito rápidos [120,121]. No ciclo inicial a duração desta fase é de 1 a 5 minutos, no entanto, a respetiva duração vai aumentando à medida que o número de ciclos efetuados aumenta. O ato de sonhar é associado com esta fase em que a falta de tônus muscular e de reflexos desempenham funções fundamentais, pois previnem que o indivíduo reaja ao que se passa nos sonhos enquanto está a dormir [120,121]. E, com a última fase de REM por volta do ciclo número 5 é encerrado o sono. No entanto, há inúmeros circuitos envolvidos na regulação de todo este processo [120,121].

O sono é gerado ativamente em regiões específicas do cérebro em que as mesmas foram identificadas através de estimulação cerebral elétrica [120]. O prosencéfalo basal, incluindo o hipotálamo, é uma região importante no controlo do sono NREM e essencial no registo do tempo que um indivíduo passa acordado. A ponte, localizada no tronco cerebral, é essencial na regulação da fase de REM enviando sinais para o tálamo e córtex cerebral (sendo esta a região responsável pelo processo de pensamento). A ponte também envia sinais para a medula espinhal sendo responsável pela paralisação temporária durante a fase de REM [120]. Ainda não se sabe ao certo para que servem as diferentes fases do sono, no entanto considera-se que a fase de NREM está envolvida no processo

de regeneração do organismo tal como reparação de tecidos e ossos, construção de músculo e fortalecimento do sistema imunitário [145,146,147]. Relativamente à fase de REM considera-se que está envolvida em processos de aprendizagem e de memória [148].

Padrões de sono

Os padrões de sono vão-se alterando ao longo da vida do ser humano sendo a idade o fator natural que mais influencia o sono [120]. Os recém-nascidos necessitam de cerca de 16 a 18 horas de sono por dia. As crianças entre os 3 e os 5 anos apenas necessitam de 10 a 12 horas de sono. Os adolescentes necessitam de cerca de 9 horas de sono para conseguirem estar o mais alerta possível e, quando se atinge a idade adulta, as horas necessárias variam entre as 7 e as 8 horas [120]. Caso não seja possível assegurar o número mínimo de horas necessárias, acumula-se uma falta de sono progressiva que, mais cedo ou mais tarde, será exigida pelo corpo. Não somos capazes de nos adaptar a dormir menos do que o nosso corpo exige, portanto a privação do sono, apesar de nos permitir o funcionamento de uma forma aparentemente “normal” durante algum tempo, prejudica tremendamente a nossa saúde [120,121].

Privação do sono e consequências para a saúde

O sono é um processo biológico essencial para a sobrevivência e é fundamental para assegurar a saúde em máxima plenitude [149]. O sono possui um papel crítico na função cerebral e na fisiologia humana, assegura a regulação do metabolismo, a regulação do apetite e garante o bom funcionamento do sistema imunitário, hormonal e cardiovascular [149]. Um sono normal e saudável é caracterizado por possuir uma duração suficiente, boa qualidade (sem interrupções e restaurador), sincronizado com a duração de todas as fases e etapas do sono [149].

Apesar da grande importância do sono, cerca de 45 milhões de pessoas na Europa possuem distúrbios crónicos do sono em que os mesmos impactam a própria saúde e o funcionamento diário [149]. A título de exemplo, cerca de 20% de todas as lesões graves provenientes de acidentes de viação podem ser associadas com a sonolência dos condutores [149].

Existem cerca de 100 distúrbios do sono classificados em que os mesmos se podem manifestar através das seguintes formas: incapacidade de se obter a quantidade ou qualidade necessária de sono, incapacidade de se manter um sono contínuo (fragmentação do sono) e, por fim, a ocorrência de certos eventos que perturbam o sono como por exemplo a apneia obstrutiva do sono [149].

As condições que promovem os distúrbios do sono são o produto final de uma combinação de fatores biológicos, psicológicos, genéticos e sociais [149]. Alguns dos fatores de risco incluem o consumo de cafeína excessivo, o consumo de álcool, a utilização de drogas, o trabalho por turnos, a

exposição a demasiado barulho ou luz durante a noite, a exposição solar insuficiente, ansiedade, diabetes mellitus, doenças psiquiátricas ou até mesmo a utilização de certos medicamentos [149].

Foram reportadas inúmeras consequências para a saúde como resultado das mudanças fisiológicas provocadas pelos distúrbios do sono. Essas mudanças fisiológicas incluem uma maior produção de catecolaminas como norepinefrina e epinefrina, um aumento da secreção da hormona adrenocorticotrófica e de cortisol, uma menor sensibilidade à insulina sem existir uma produção de insulina compensatória, uma menor produção de leptina e maior produção de grelina, uma promoção de estados inflamatórios com a respetiva produção de citocinas pró inflamatórias tais como o fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6 e proteína c-reativa e uma maior produção de espécies reativas de oxigénio [149]. A curto prazo estas perturbações fisiológicas provocam desregulação emocional, stress, depressão, diminuição do rendimento dos processos cognitivos, alteração dos padrões comportamentais e problemas somáticos persistentes tais como dores abdominais e cefaleias [149]. A longo prazo as perturbações do sono revelaram aumentar o risco de desenvolver DM tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica, agravamento dos sintomas de problemas gastrointestinais e cancro [149]. É de salientar que o risco de desenvolver cancro provém não só da desregulação fisiológica em que se inclui a desregulação do ritmo circadiano, mas também provém da menor produção de melatonina provocada, por exemplo, pela elevada exposição à luz durante a noite. A melatonina para além de intervir em processos do ciclo do sono como irei destacar mais à frente, também desempenha funções fundamentais como reparação do DNA, inibição do crescimento tumoral e eliminação de radicais livres [149].

O ritmo circadiano

Os ciclos do dia e da noite influenciam as mudanças fisiológicas e comportamentais da maioria das espécies. Os estudos demonstraram que estas mudanças são controladas através de um “relógio” biológico em que nos humanos se encontra localizado no núcleo supraquiasmático presente no hipotálamo [120,122,124]. É este “relógio” biológico que estabelece o ritmo circadiano [120,124]. O ritmo circadiano garante que certas funções sejam mantidas em conformidade com as necessidades ambientais de modo a que ocorra a adaptação máxima ao meio ambiente [129]. O ritmo circadiano é um ciclo que possui uma duração ligeiramente superior a 24 horas, portanto é imperativo que exista uma sincronização com a duração do dia terrestre através dos sinais provenientes da Natureza [122,124]. Esta sincronização é realizada através da integração dos sinais externos tais como a luz solar, temperatura, interações sociais, atividade física e refeições [122,124]. O sinal externo que possui mais influência é a luz solar [120]. À medida que o Sol nasce, os raios de luz incidem nos fotorreceptores presentes na retina em que os mesmos transmitem sinais para o núcleo supraquiasmático. De seguida, no núcleo supraquiasmático, os sinais são integrados e interagem com diversos genes que asseguram a correta sincronização do ritmo circadiano [120]. Como este é

assegurado pelo “relógio” biológico em que o mesmo é composto por diversos genes, o ritmo circadiano continua ativo mesmo na ausência dos sinais ambientais [120,124]. No entanto, visto que o ritmo circadiano possui uma duração superior a 24 horas, todos os processos fisiológicos e comportamentais aconteceriam um pouco mais tarde devido à falta da sincronização, incluindo o ciclo do sono [120,124]. De acordo com os estudos efetuados, indivíduos que foram isolados de qualquer sinal externo iniciaram o ciclo do sono uma hora mais tarde a cada dia que sucedeu [120].

Outro fator controlado por este ritmo circadiano é a temperatura corporal [120,125]. A descida da temperatura corporal é necessária para iniciar o processo do sono. Esta mantém-se mais baixa enquanto se percorre os vários ciclos do sono comparativamente ao resto do dia. À medida que um novo dia é iniciado a temperatura corporal aumenta progressivamente, funcionando como um “despertador” natural do organismo, coincidindo também com a menor produção de melatonina [120,125].

A melatonina

À medida que a luz do dia vai diminuindo inicia-se a produção da melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) a partir do triptofano. Este processo encontra-se ilustrado na figura 6:

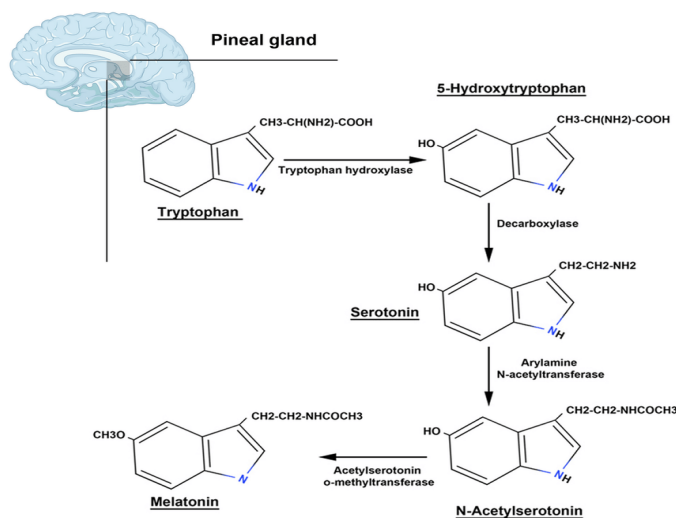


Figura 6 - Biossíntese da melatonina na glândula pineal [127]

A melatonina é produzida através de um órgão endócrino denominado glândula pineal em que o processo de produção se dá nos pinealócitos [126,127]. A principal função deste órgão consiste na regulação da produção de melatonina com base na informação recebida acerca do ciclo dia/noite através dos respectivos sinais externos [126]. No ser humano a informação acerca da presença ou ausência de luz é recebida através da retina e esta envia sinais para o núcleo supraquiasmático. Quando o sinal indica a presença de luz o núcleo supraquiasmático produz ácido gama amino-butírico

o qual é responsável pela inibição dos neurónios do núcleo paraventricular do hipotálamo e, consequentemente, não há transmissão do estímulo para a glândula pineal, logo não há produção de melatonina [126]. Quando a luz está ausente o núcleo supraquiasmático produz glutamato, removendo a inibição anterior dos neurónios do núcleo paraventricular do hipotálamo em que estes passam a estimular a glândula pineal, promovendo a produção de melatonina [126].

Após a respetiva produção, a melatonina irá interagir com os recetores presentes na membrana plasmática celular, recetores MT1 e MT2. Estes recetores estão presentes em diversas estruturas tais como pituitária anterior, hipotálamo, córtex, tálamo, substância negra, núcleo accumbens, amígdala, hipocampo, córnea, retina e tecidos periféricos [130,131]. No que toca aos tecidos periféricos possuímos recetores para a melatonina em locais como coração, artérias, glândulas adrenais, rins, pulmões, fígado, vesícula biliar, intestinos, adipócitos, ovários, útero, seios, próstata e pele [130,131]. Através da interação da melatonina com os recetores MT1 e MT2 a duração de cada fase do sono é ajustada conforme o ciclo em questão [121,128]. Para além disto, através da estimulação destes recetores presentes em abundância em todo o corpo é possível controlar o organismo consoante a fase do sono em vigor [121,128]. Comparativamente ao período de vigília, quando o indivíduo inicia o sono NREM a atividade cerebral diminui, o ritmo cardíaco abrande, a pressão arterial diminui, existe uma menor atividade do sistema nervoso simpático, o tônus muscular mantém-se, o aporte sanguíneo cerebral diminui, a taxa de respiração diminui e a temperatura corporal é regulada para um valor inferior em que o organismo se torna mais tolerante a temperaturas mais baixas [121,128]. Comparando com a fase NREM, a fase REM incita uma maior atividade ao nível motor e sensorial, aumenta o ritmo cardíaco, provoca um aumento da pressão arterial até 30% superior, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, o tônus muscular é muito reduzido, há maior aporte sanguíneo cerebral, a taxa de respiração aumenta podendo apresentar paragens muito breves, o ato de tossir é suprimido, a temperatura corporal deixa de ser regulada e pode variar conforme o ambiente em que o indivíduo se insere [121,128].

A produção de melatonina inicia-se assim que escurece e durante a noite atinge-se o pico com concentrações séricas entre os 80 e os 120 picogramas por mililitro [130]. Após se atingir o pico de concentração a meio do ciclo do sono os níveis de melatonina voltam ao normal de uma forma gradual, atingindo concentrações séricas basais entre os 10 e os 20 picogramas por mililitro [130]. A melatonina é libertada diretamente na circulação periférica e no líquido cefalorraquidiano, possuindo uma semivida de 40 minutos [126,144]. É metabolizada pelo fígado através da CYP450, maioritariamente pela enzima CYP1A2 sendo convertida em 6-hidroximelatonina. De seguida é conjugada com sulfatos, formando 6-sulfatoximelatonina e é excretada pela urina. A 6-sulfatoximelatonina é um bom biomarcador, fornecendo informação acerca da secreção de melatonina [126,144].

Insónia e a melatonina

A insónia é definida como uma condição que inclui dificuldade para adormecer, incapacidade de dormir as horas necessárias de forma ininterrupta e uma qualidade de sono baixa com o consequente baixo desempenho psicológico e físico durante o dia seguinte [118,140]. Os indivíduos que sofrem de insónias crónicas demonstram uma maior predisposição para condições psiquiátricas incluindo depressão, ansiedade e abuso de substâncias [128]. Este desequilíbrio no ciclo do sono faz com que estes indivíduos possuam um sistema nervoso simpático muito reativo e apresentem um estado de resposta desproporcional aos estímulos externos (possuem níveis de alerta e de ansiedade elevados), reagindo de uma forma muito intensa a situações de stress [128].

A produção de melatonina diminui com o avançar da idade, portanto à medida que os indivíduos envelhecem tornam-se mais predispostos para desenvolverem distúrbios do sono devido aos níveis de melatonina diminuídos. Atualmente acredita-se que a insónia poderá surgir devido à maior suscetibilidade individual aos distúrbios do sono conjugada com os níveis de melatonina diminuídos [128].

A eficácia da melatonina na insónia

A utilização de melatonina no combate à insónia está aprovada pela *Food and Drug Administration* [118]. Para além disto, esta substância é considerada a opção farmacológica de primeira linha no tratamento da insónia por parte da *American Academy of Family Physicians* [133].

De maneira a avaliar a capacidade da melatonina no combate à insónia analisei vários estudos que me forneceram as seguintes conclusões:

- A administração de 2 mg de melatonina de libertação prolongada foi avaliada em pacientes com idades entre os 18 e os 80 anos por um período de 3 semanas e, os pacientes que declararam vontade de continuar, prolongaram o tratamento até aos 6 meses de duração. Os pacientes analisados neste estudo apresentavam insónias necessitando de um período de tempo superior a 20 minutos para iniciar o sono [132]. 746 pacientes completaram o tratamento de 3 semanas e 555 pacientes completaram o tratamento de 6 meses. Após 3 semanas de estudo encontraram-se diferenças significativas relativamente ao tempo necessário para iniciar o sono na faixa etária entre os 55 e os 80 anos. Comparativamente ao placebo, a administração continuada de melatonina permitiu iniciar o sono 10 minutos mais cedo [132]. No entanto, a faixa etária mais jovem não beneficiou deste efeito. No que toca à qualidade do sono esta foi melhorada principalmente na faixa etária mais jovem dos 18 aos 55 anos [132]. As melhorias mantiveram-se durante os 6 meses de tratamento e não houve relatos de tolerância, insónias “rebound” ou sintomas de privação após a interrupção do tratamento. Relativamente aos efeitos adversos, estes não foram diferentes entre o grupo sujeito ao tratamento e o grupo placebo [132].

- Através de uma revisão sistemática de 41 estudos concluiu-se que a administração de melatonina de libertação prolongada entre os 2 e os 10 mg, 1 a 2 horas antes da hora de dormir, poderá ser utilizada no tratamento de insónias isoladas ou de insónias em associação com outras condições tais como esquizofrenia, autismo, transtornos de humor, distúrbios neurocognitivos e descontinuação de sedativos [134]. No que toca ao tratamento de insónias não associadas a outras condições, 2 mg de melatonina, 1 a 2 horas antes de deitar será suficiente para produzir melhoria dos sintomas [134].

- Foi efetuado um estudo randomizado duplamente cego em indivíduos que sofriam de insónias com idades a partir dos 55 anos durante 8 semanas. Neste estudo foram administradas doses de 2 mg de melatonina, 2 horas antes da hora de dormir. Conseguiu-se concluir que o tratamento com melatonina foi eficaz na diminuição do tempo necessário para iniciar o sono e na melhoria da qualidade do sono. O sono foi iniciado pelo menos 9 minutos mais cedo e o funcionamento psicomotor durante o dia foi melhorado, comparativamente ao grupo placebo [135]. A melatonina foi bem tolerada e não foi demonstrado qualquer efeito de privação ou de “rebound” [135].

- Num estudo randomizado duplamente cego os participantes com insónias possuíam idades compreendidas entre os 45 e os 60 anos. Estes receberam uma dose de 3 mg de melatonina de libertação rápida, 1 hora antes de dormir durante 4 semanas [136]. No final do estudo concluiu-se que a melatonina foi eficaz no aumento do tempo total de sono (aumento de pelo menos 30 minutos), maior percentagem da fase de REM (aumento de 7%) e uma hora de despertar mais tardia [136]. A melatonina revelou ser segura e nenhum efeito adverso significativo foi reportado [136].

- Através de outro estudo randomizado duplamente cego, a administração de 2 mg de melatonina de libertação prolongada foi avaliada durante 3 semanas. Procedeu-se à administração 1 a 2 horas antes de deitar preferencialmente entre as 21h e as 22h de maneira a mimetizar a libertação endógena de melatonina. Este estudo foi efetuado em 170 pacientes com idades iguais ou superiores a 55 anos. Para medição dos resultados utilizou-se uma Escala Visual Analógica de 100 milímetros tal como indicado na figura 7 [137]. As Escalas Visuais Analógicas são instrumentos de medição psicométricos desenhados para classificar, de uma forma subjetiva e de acordo com o bem-estar de cada paciente, a gravidade dos sintomas relacionados com a doença. Desta forma obtém-se uma classificação rápida (estatisticamente mensurável e reproduzível), permitindo também avaliar as melhorias provenientes do tratamento [138]. Uma melhoria de pelo menos 10 milímetros é considerada clinicamente relevante [137].

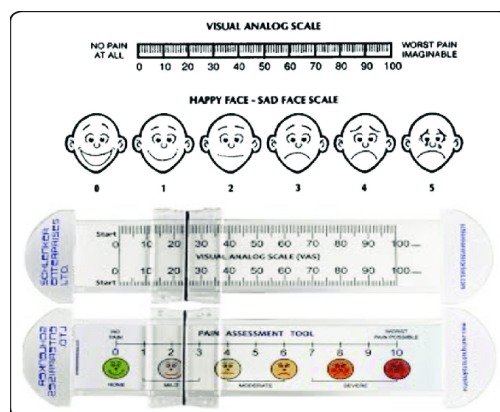


Figura 7 - Escala Visual Analógica [139]

De acordo com este estudo obteve-se melhorias clinicamente relevantes na qualidade do sono e na capacidade de alerta na manhã seguinte. Para além disso, a melatonina revelou ser segura, bem tolerada sem efeitos adversos significativos e não foi reportado qualquer sintoma de privação após interrupção do tratamento [137]. De seguida é apresentada a tabela 2 que resume a informação de cada estudo de maneira a facilitar a interpretação dos resultados:

Tabela 2 - Resumo dos resultados dos ensaios clínicos

Estudo	Data	Tipo de estudo	Idade da população	Tamanho da amostra	Doses testadas	Período de estudo	Conclusões
Lemoine P et al.[137]	2007	Randomizado duplamente cego	≥55 anos	170 indivíduos	2 mg, 1 a 2 horas antes de dormir	3 semanas	Resultado favorável com eficácia na qualidade do sono e melhoria na capacidade de alerta.
Luthringer R et al.[135]	2009	Randomizado duplamente cego	≥55 anos	40 indivíduos	2 mg, 2 horas antes de dormir	8 semanas	Resultado favorável com eficácia na indução do sono, qualidade do sono e funcionamento psicomotor.
Wade AG et al.[132]	2011	Randomizado duplamente cego	18-80 anos	746 indivíduos/ 555 indivíduos	2 mg, 2 horas antes de dormir	3 semanas/ 6 meses	Resultado favorável com eficácia na indução do sono, particularmente nos indivíduos a partir dos 55 anos. A qualidade do sono foi melhorada nos pacientes entre os 18 e os 55 anos.
Xu H et al.[136]	2020	Randomizado duplamente cego	45-60 anos	97 indivíduos	3 mg, 1 hora antes de dormir	4 semanas	Resultado favorável com melhoria do tempo total de sono, maior percentagem da fase de REM e hora de despertar mais tardia.
Palagini L et al.[134]	2021	Revisão sistemática	_____	41 estudos	2-10mg, 1 a 2 horas antes de dormir	_____	A dose necessária de melatonina varia conforme as comorbilidades. Para tratamento da insónia não associada a outras condições, uma dose de 2 mg será suficiente para melhorar os sintomas.

Discussão dos resultados:

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que a administração de melatonina exógena de 2 mg, 1 a 2 horas antes da hora de deitar, poderá melhorar o sono dos indivíduos que sofrem de insónias, principalmente em adultos com idades iguais ou superiores a 55 anos.

Alternativa não farmacológica no combate à insónia

Terapia cognitivo comportamental

O tratamento não farmacológico mais eficaz para a insónia é a terapia cognitivo comportamental [141]. Esta terapia não provoca efeitos adversos, existem menos episódios de recidivas e a tendência para a normalização do sono continua mesmo após o fim do tratamento [141]. Através desta terapia é possível promover o mecanismo natural do sono do próprio organismo [141].

Os cinco componentes da terapia cognitivo comportamental incluem a consolidação do sono, o controlo de estímulos, a reestruturação cognitiva, a higiene do sono e as técnicas de relaxamento. Apesar desta terapia ser segura e altamente eficaz no combate à insónia raramente é utilizada [141]. Isto deve-se à falta de profissionais familiarizados com esta terapia, ao maior direcionamento para a utilização de medicação, falta de material educativo e, acima de tudo, o preço muito elevado de cada sessão de terapia [141,150].

Consolidação do sono

A consolidação do sono ou restrição do sono consiste em limitar o tempo passado na cama. Inicialmente o paciente deita-se mais tarde do que o habitual de maneira a passar menos horas na cama, independentemente das horas efetivamente dormidas. O objetivo passa por promover a vontade de dormir ao longo da semana tentando que o paciente consiga obter um sono com menos despertares noturnos. À medida que a situação vai melhorando o paciente pode deitar-se mais cedo, aumentando o número de horas passadas a dormir [142].

Controlo de estímulos

Em indivíduos que possuem um sono saudável os estímulos como entrar no quarto, vestir o pijama e deitar-se na cama estão tipicamente associados com o ato de dormir que por sua vez desencadeiam e facilitam o processo de adormecer [143]. Nos pacientes com insónias estes mesmos estímulos podem estar associados com outras atividades como ler, ver televisão ou até mesmo ansiedade perante a incapacidade de adormecer. O ato de realizar estas atividades enquanto se está na

cama contribui para o “descontrolo de estímulos” o que reduz a probabilidade de iniciar o sono e promove o estado de alerta [143].

Reestruturação cognitiva

Para se alterar os padrões do sono no tratamento da insónia também é necessário mudar a maneira de pensar e sentir perante as dificuldades no que toca ao ato de adormecer [141]. Pensamentos como “Não consigo dormir, amanhã vai ser um dia muito mau” e sentimentos de ansiedade são comuns em pessoas que sofrem insónias devido às suas experiências anteriores [141]. A reestruturação cognitiva baseia-se na mudança destes pensamentos e sentimentos negativos [141,143].

Medidas de higiene do sono

A higiene do sono baseia-se num conjunto de medidas que promovem um sono saudável mesmo em indivíduos que não possuem insónias. Alguns exemplos dessas medidas são as seguintes: acordar todos os dias à mesma hora, aumentar a exposição solar diária, diminuir a exposição a ecrãs de computador ou telemóveis 1 a 2 horas antes de dormir e realizar exercício físico regularmente [141,143].

Técnicas de relaxamento

Técnicas que relaxam a mente e o corpo ajudam os pacientes com insónias a desencadear o processo de dormir mais rapidamente [141,143]. Uma respiração lenta e profunda com um relaxamento progressivo auxilia o abrandamento do sistema nervoso e cria condições que promovem o sono [141,143]. A meditação é um dos melhores exemplos visto que cria condições psicológicas e físicas que permitem acalmar o paciente, melhorando também a reatividade emocional [141,143].

Conclusão:

Através da investigação efetuada foi-me possível compreender que a insónia pode possuir várias etiologias e que a toma de melatonina pode melhorar os respetivos sintomas, especialmente na faixa etária a partir dos 55 anos. Consegui aprender quão complexo é o ciclo do sono e, para além disso, tive a oportunidade de conhecer outras alternativas que auxiliam o combate à insónia tais como as medidas de higiene do sono, as técnicas de relaxamento e o controlo de estímulos.

Com estes novos conhecimentos conseguirei desempenhar um papel muito mais completo no que toca ao aconselhamento e educação dos utentes que sofrem de insónias. A investigação sobre este tema também me sensibilizou relativamente a todos os aspetos que influenciam a génese do sono o que fará com que dedique mais tempo a cada utente antes de efetuar qualquer sugestão de tratamento.

Conclusão global

Em retrospectiva, após o término do estágio curricular em farmácia comunitária consigo concluir que esta etapa foi fulcral no encerrar de mais um ciclo da minha vida académica. Foi um desafio que me permitiu crescer em todos os aspetos, aguçando a minha criatividade e espontaneidade. É de salientar que a decisão de ter escolhido apenas contactar com a parte comunitária foi da minha inteira responsabilidade visto que o ambiente hospitalar é algo que não me satisfaz no que toca à rotina de trabalho e à quantidade de interações sociais.

A realização das atividades e o desenvolvimento dos temas inerentes ao estágio funcionaram como catalisadores na absorção de todo o conhecimento que um bom profissional deve possuir.

O atendimento ao público foi a minha parte favorita apesar de ser a mais exigente no que toca à capacidade de resposta sob pressão e à integração total dos meus conhecimentos com o objetivo de produzir uma solução em apenas alguns segundos. Foi nesta fase que me senti fora da minha zona de conforto, no entanto fez-me atingir o pico do desenvolvimento das minhas competências como futuro farmacêutico.

Após estes 6 meses de contacto com a realidade da profissão sinto-me totalmente preparado para me tornar um farmacêutico.

Referências bibliográficas

- 1 - World Health Organization, 2023. Life expectancy and healthy life expectancy. [Online] Available from:
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy> [Accessed 01 March 2023].
- 2 - Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health*. 2019;29(1):182-189. doi:10.1093/eurpub/cky098
- 3 - Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-866. Published 2016 Jun 23. doi:10.2147/CIA.S80280
- 4 - Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. Published 2017 Oct 10. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
- 5 - Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009;18(5):341-346. doi:10.1136/qshc.2009.034231
- 6 - Joanna Briggs Institute. Strategies to reduce medication errors with reference to older adults. *Nurs Stand*. 2006;20(41):53-57. doi:10.7748/ns.20.41.53.s60
- 7 - Prasanna SMS, Cader TSB, Sabalingam S, Shanika LGT, Samaranayake NR. Are medications safely used by residents in elderly care homes? - A multi-centre observational study from Sri Lanka. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233486. Published 2020 Jun 4. doi:10.1371/journal.pone.0233486
- 8 - Mutair AA, Alhumaid S, Shamsan A, et al. The Effective Strategies to Avoid Medication Errors and Improving Reporting Systems. *Medicines (Basel)*. 2021;8(9):46. Published 2021 Aug 27. doi:10.3390/medicines8090046
- 9 - Ordem dos Farmacêuticos, 2023. Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação N° 30-NGE-00-010-02, 09/10/2018. [Online] Available from:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf [Accessed 02 March 2023].
- 10 - Roughead EE, Vitry AI, Caughey GE, Gilbert AL. Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695-705. doi: 10.2217/ahe.11.64.
- 11 - Rose O, Cheong VL, Dhaliwall S, et al. Standards in medication review: An international perspective. *Can Pharm J (Ott)*. 2020;153(4):215-223. Published 2020 Jul 14. doi:10.1177/1715163520929665

- 12 - Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010791. Published 2018 Aug 23. doi:10.1002/14651858.CD010791.pub2
- 13 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Dutasterida + Tamsulosina Aurovitas 0,5 mg + 0,4 mg cápsulas. Aprovado em 2019.
- 14 - Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/> [Accessed 04 March 2023].
- 15 - Carson C 3rd, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61(4 Suppl 1):2-7. doi:10.1016/s0090-4295(03)00045-1
- 16 - DrugBank, 2023. Dutasteride: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01126> [Accessed 04 March 2023].
- 17 - DrugBank, 2023. Tamsulosin: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Online]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00706> [Accessed 04 March 2023].
- 18 - Al-Ansari A, Al-Naimi A, Alobaidy A, Assadiq K, Azmi MD, Shokeir AA. Efficacy of tamsulosin in the management of lower ureteral stones: a randomized double-blind placebo-controlled study of 100 patients. *Urology*. 2010;75(1):4-7. doi:10.1016/j.urology.2009.09.073
- 19 - Sun Y, Lei GL, Yang L, Wei Q, Wei X. Is tamsulosin effective for the passage of symptomatic ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14796. doi:10.1097/MD.00000000000014796
- 20 - Koski RR, Zufall WH. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. *J Pharm Technol*. 2018;34(2):54-61. doi:10.1177/8755122517750398
- 21 - Griwan MS, Singh SK, Paul H, Pawar DS, Verma M. The efficacy of tamsulosin in lower ureteral calculi. *Urol Ann*. 2010;2(2):63-66. doi:10.4103/0974-7796.65110
- 22 - Basri Cakiroglu, Sinanoglu O, Mahmure Uraz. The effect of tamsulosin on pain and clearance according to ureteral stone location after shock wave lithotripsy. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;74:33-35. doi:10.1016/j.curtheres.2012.12.003
- 23 - Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol*. 2020;56:7-15. doi:10.1016/j.mib.2020.05.006
- 24 - Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, et al. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):79. Published 2021 Jan 22. doi:10.3390/jof7020079
- 25 - Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;4(2):119-128. doi:10.4161/viru.22913

- 26 - Lu SY. Oral Candidosis: Pathophysiology and Best Practice for Diagnosis, Classification, and Successful Management. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(7):555. Published 2021 Jul 13. doi:10.3390/jof7070555
- 27 - Taylor M, Brizuela M, Raja A. Oral Candidiasis. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/> [Accessed 05 March 2023].
- 28 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Mycostatin 100.000 U.I./ml suspensão oral. Aprovado em 2021.
- 29 - Rai A, Misra SR, Panda S, et al. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1677. Published 2022 Oct 22. doi:10.3390/life12111677
- 30 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Gladexa 30 mg cápsulas de libertação modificada. Aprovado em 2019.
- 31 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Esomeprazol Aristo 20 mg cápsulas gastrorresistentes. Aprovado em 2021.
- 32 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Lansoprazol Alter 15 mg cápsulas gastrorresistentes. Aprovado em 2022.
- 33 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Omeprazol Teva 40 mg cápsulas gastrorresistentes. Aprovado em 2022.
- 34 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Pantoprazol Alter 40 mg Comprimidos gastrorresistentes. Aprovado em 2019.
- 35 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Rabeprazol Aurovitas 20 mg Comprimidos gastrorresistentes. Aprovado em 2023.
- 36 - Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020;100(2):573-602. doi:10.1152/physrev.00016.2019
- 37 - Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528-534. doi:10.1007/s11894-008-0098-4
- 38 - Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/> [Accessed 09 March 2023].
- 39- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-5554. Published 2019 Jul 19. doi:10.2147/IJN.S200490
- 40 - Kumar A, Sidhu J, Goyal A, et al. Alzheimer Disease. [Updated 2022 Jun 5]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/> [Accessed 09 March 2023].

- 41 - Wu CY, Xiong LY, Ouk M, et al. Gastric acid suppressants and cognitive decline in people with or without cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12243. Published 2022 Feb 10. doi:10.1002/trc2.12243
- 42 - Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, et al. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One*. 2020;15(9):e0237676. Published 2020 Sep 18. doi:10.1371/journal.pone.0237676
- 43 - Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14422. doi:10.1097/MD.00000000000014422
- 44 - Torres-Bondia F, Dakterzada F, Galván L, et al. Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias. *Sci Rep*. 2020;10(1):21046. Published 2020 Dec 3. doi:10.1038/s41598-020-78199-0
- 45 - Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast*. 2018;2018:5257285. Published 2018 Mar 21. doi:10.1155/2018/5257285
- 46 - Ahn N, Nolde M, Krause E, et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):602-616. doi:10.1111/bcp.15583
- 47 - Papazoglou A, Arshaad MI, Henseler C, et al. The Janus-like Association between Proton Pump Inhibitors and Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2021;18(6):453-469. doi:10.2174/1567205018666210929144740
- 48 - Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Updated 2022 Jun 26]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/> [Accessed 12 March 2023].
- 49 - Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/> [Accessed 13 March 2023].
- 50 - Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2022 Nov 26]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/> [Accessed 14 March 2023].
- 51 - Deacon CF, Ahrén B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):293-306. doi:10.1900/RDS.2011.8.293
- 52 - Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):202-210. doi:10.2337/ds16-0026
- 53 - Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4:212283. Published 2015 Jul 9. doi:10.7573/dic.212283

- 54 - Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:178. Published 2020 Apr 3. doi:10.3389/fendo.2020.00178
- 55 - Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(3):181-187. doi:10.1007/s11154-014-9289-5
- 56 - Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
- 57- Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Bydureon. Aprovado em 2011.
- 58 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Ozempic. Aprovado em 2018.
- 59 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Trulicity. Aprovado em 2014.
- 60 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Victoza. Aprovado em 2009.
- 61 - West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health*. 2017;32(8):1018-1036. doi:10.1080/08870446.2017.1325890
- 62 - Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(5):349-362. doi:10.1007/s40292-020-00396-9
- 63 - Worldometer, 2023. Population of Europe (2023) [Online] Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/europe-population/> [Accessed 15 March 2023].
- 64 - Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ*. 2004;328(7434):277-279. doi:10.1136/bmj.328.7434.277
- 65 - Widyanto A, Combest FE, Dhakal A, et al. Nicotine Addiction. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499915/> [Accessed 15 March 2023].
- 66 - Piña JA, Namba MD, Leyrer-Jackson JM, Cabrera-Brown G, Gipson CD. Social Influences on Nicotine-Related Behaviors. *Int Rev Neurobiol*. 2018;140:1-32.
- 67 - Sandhu A, Hosseini SA, Saadabadi A. Nicotine. [Updated 2022 Jun 25]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493148/> [Accessed 15 March 2023].
- 68 - Onor IO, Stirling DL, Williams SR, et al. Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1147. Published 2017 Sep 28. doi:10.3390/ijerph14101147
- 69 - Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-2303. doi:10.1056/NEJMra0809890
- 70 -Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*. 2003;24(1):75-82. doi:10.1016/s0161-813x(02)00109-2
- 71 - Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*. 2007;28(1):182-195. doi:10.1016/j.neuro.2006.05.019

- 72 - Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JG. Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(10):627-636. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.02.013
- 73 - Adams TN, Morris J. Smoking. [Updated 2022 Oct 2]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537066/> [Accessed 16 March 2023].
- 74 - Stratton K, Shetty P, Wallace R, Bondurant S. Clearing the smoke: the science base for tobacco harm reduction--executive summary. *Tob Control*. 2001;10(2):189-195. doi:10.1136/tc.10.2.189
- 75 - Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731-1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047
- 76 - Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354(6312):618-622. doi:10.1126/science.aag0299
- 77 - Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med*. 2015;127(3):338-341. doi:10.1080/00325481.2015.1015928
- 78 - Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2018;80:49-59. doi:10.1016/j.reprotox.2018.06.001
- 79 - Weng MW, Lee HW, Park SH, et al. Aldehydes are the predominant forces inducing DNA damage and inhibiting DNA repair in tobacco smoke carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(27):E6152-E6161. doi:10.1073/pnas.1804869115
- 80 - Omare MO, Kibet JK, Cherutoi JK, Kengara FO. A review of tobacco abuse and its epidemiological consequences. *Z Gesundh Wiss*. 2022;30(6):1485-1500. doi:10.1007/s10389-020-01443-4
- 81 - Balbo S, Turesky RJ, Villalta PW. DNA adductomics. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(3):356-366. doi:10.1021/tx4004352
- 82 - Laniado-Laborín R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Parallel epidemics of the 21 century. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(1):209-224. doi:10.3390/ijerph6010209
- 83 - Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):116-23
- 84 - Firms S, Cruzat VF, Keane KN, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:134. Published 2015 Dec 16. doi:10.1186/s12958-015-0133-x
- 85 - Pereira PP, Da Mata FA, Figueiredo AC, de Andrade KR, Pereira MG. Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(5):497-505. doi:10.1093/ntr/ntw228
- 86 - Zhang L, Wang XH, Zheng XM, et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of

observational studies. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119006. Published 2015 Mar 23. doi:10.1371/journal.pone.0119006

87 - U.S. Department of Health and Human Services . *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA, USA: 2014. pp. 1–36.

88 - Hughes JR. Motivating and helping smokers to stop smoking. *J Gen Intern Med*. 2003;18(12):1053-1057. doi:10.1111/j.1525-1497.2003.20640.x

89 - World Health Organization, 2020. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. [Online] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112835>

90 - <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf> [Accessed 17 March 2023]

91 - Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies [published correction appears in Arch Gen Psychiatry. 2010 Jan;67(1):77. Dosage error in article text]. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1253-1262. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.142

92 - Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2148-2155. doi:10.1001/archinternmed.2009.426

93 - DGS. Algoritmo do tratamento farmacológico do tabagismo. [Online] Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-do-tabagismo/material-de-informacao/monofolha-algoritmo-do-tratamento-farmacologico-do-tabagismo-pdf.aspx> [Accessed 21 March 2023]

94 - Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE

95 - Singh D, Saadabadi A. Varenicline. [Updated 2022 Dec 14]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534846/> [Accessed 22 March 2023]

96 - Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(5):CD009329. Published 2013 May 31. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2

97 - Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR. Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med*. 2011;171(8):770-777. doi:10.1001/archinternmed.2011.138

98 - Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):64-71. doi:10.1001/jama.296.1.64

- 99 - Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Am J Med.* 2008;121(4 Suppl 1):S20-S31. doi:10.1016/j.amjmed.2008.01.016
- 100 - Drugbank, 2023. Bupropion: Uses, Interactions, Mechanism of action. [Online] Available from <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156> [Accessed 23 March 2023]
- 101 - Swan GE, McAfee T, Curry SJ, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2337-2344. doi:10.1001/archinte.163.19.2337
- 102 - Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep.* 2006;58(6):777-798.
- 103 - Gotti C, Clementi F. Cytisine and cytosine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacol Res.* 2021;170:105700. doi:10.1016/j.phrs.2021.105700
- 104 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, Dextazin. Aprovado em 2021.
- 105 - Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ.* 2018;190(19):E596. doi:10.1503/cmaj.171371
- 106 - Mohanasundaram, Uma & Rajinder, Chitkara & Ganesh, Krishna. (2008). Smoking cessation therapy with varenicline. *International Journal of COPD.* 2008.
- 107 - PsychSceneHub, 2021. Bupropion - Mechanism of action. [Online] Available from: <https://psychscenehub.com/psychinsights/bupropion-mechanism-of-action-psychopharmacology-clinical-application/> [Accessed 26 March 2023].
- 108 - D'Souza MS, Markou A. The "stop" and "go" of nicotine dependence: role of GABA and glutamate. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(6):a012146. Published 2013 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a012146
- 109 - Li YF, Lacroix C, Freeling J. Cytisine induces autonomic cardiovascular responses via activations of different nicotinic receptors. *Auton Neurosci.* 2010;154(1-2):14-19. doi:10.1016/j.autneu.2009.09.023
- 110 - Drugs.com, 2023. Cytisine Uses, Benefits & Dosage. [Online] Available from: <https://www.drugs.com/npp/cytisine.html> [Accessed 06 May 2023].
- 111 - Tiwari RK, Sharma V, Pandey RK, Shukla SS. Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. *J Pharmacopuncture.* 2020;23(1):1-7. doi:10.3831/KPI.2020.23.001
- 112 - Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742
- 113 - Infarmed, 2021. Recolha voluntária do medicamento Champix. [Online] Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/4858402 [Accessed 06 May 2023].
- 114 - Drugs.com, 2023. Wellbutrin Prescribing Information.[Online] Available from: <https://www.drugs.com/pro/wellbutrin.html> [Accessed 06 May 2023].

- 115 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, CHAMPIX 0,5 mg comprimidos revestidos por película. Aprovado em 2006.
- 116 - Infarmed: Resumo das Características do Medicamento, WELLBUTRIN XR 150 mg comprimidos de libertação modificada. Aprovado em 2023.
- 117 - Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):522-533. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.678
- 118 - Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/> [Accessed 02 April 2023].
- 119 - Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2022;17(2):173-191. doi:10.1016/j.jsmc.2022.03.003
- 120 - National Institutes of Health (US); Biological Sciences Curriculum Study. NIH Curriculum Supplement Series [Online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2007. Information about Sleep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20359/> [Accessed 02 April 2023].
- 121 - Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 2, Sleep Physiology. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/> [Accessed 03 April 2023].
- 122 - M. Walker. Defining and Generating Sleep. In: Penguin Books, Why We Sleep. 3rd ed. London, 2018, pp.37-54.
- 123 - Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:151-161. Published 2017 May 19. doi:10.2147/NSS.S134864
- 124 - Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):85-93.
- 125 - Reddy S, Reddy V, Sharma S. Physiology, Circadian Rhythm. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/> [Accessed 04 April 2023].
- 126 - Arendt J, Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. [Updated 2022 Oct 30]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/> [Accessed 04 April 2023].
- 127 - Rahbarghazi A, Shiahkoughian M, Rahbarghazi R, et al. Role of melatonin in the angiogenesis potential; highlights on the cardiovascular disease. *J Inflamm (Lond)*. 2021;18(1):4. Published 2021 Feb 2. doi:10.1186/s12950-021-00269-5

- 128 - Xie Z, Chen F, Li WA, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 2017;39(6):559-565. doi:10.1080/01616412.2017.1315864
- 129 - Doghramji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 Suppl):S17-S23.
- 130 - Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2017;15(3):434-443. doi:10.2174/1570159X14666161228122115
- 131 - Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(3):97-108. doi:10.1016/j.biopha.2006.01.002
- 132 - Wade AG, Crawford G, Ford I, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98. doi:10.1185/03007995.2010.537317
- 133 - Savage RA, Zafar N, Yohannan S, et al. Melatonin. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534823/> [Accessed 07 April 2023].
- 134 - Palagini L, Manni R, Aguglia E, et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12:688890. Published 2021 Jun 10. doi:10.3389/fpsy.2021.688890
- 135 - Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(5):239-249. doi:10.1097/YIC.0b013e32832e9b08
- 136 - Xu H, Zhang C, Qian Y, et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med.* 2020;76:113-119. doi:10.1016/j.sleep.2020.10.018
- 137 - Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* 2007;16(4):372-380. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x
- 138 - Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int.* 2017;26(1):16-24. doi:10.1007/s40629-016-0006-7
- 139 - Homossany, Mahmoud & Abdallah, Hebatallah. (2018). Evaluation of Different Kinds Of Occlusal Splints Therapy in the Management of Myofascial Pain. *Egyptian Dental Journal.* 64. 1405-1420. 10.21608/edj.2018.77400.

- 140 - Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017;34:10-22. doi:10.1016/j.smr.2016.06.005
- 141 - Rossman J. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: An Effective and Underutilized Treatment for Insomnia. *Am J Lifestyle Med.* 2019;13(6):544-547. Published 2019 Aug 12. doi:10.1177/1559827619867677
- 142 - Koffel E, Amundson E, Wisdom JP. Exploring the Meaning of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia for Patients with Chronic Pain. *Pain Med.* 2020;21(1):67-75. doi:10.1093/pm/pnz144
- 143 - Walker J, Muench A, Perlis ML, Vargas I. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Primer. *Klin Spec Psicol.* 2022;11(2):123-137. doi:10.17759/cpse.2022110208
- 144 - Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES). Melatonin in sleep disorders [published online ahead of print, 2018 Nov 19]. Melatonina en los trastornos de sueño [published online ahead of print, 2018 Nov 19]. *Neurologia (Engl Ed).* 2018;S0213-4853(18)30200-7. doi:10.1016/j.nrl.2018.08.002
- 145 - National Institutes of Health: National Cancer Institute. Definition of NREM sleep. [Online] Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/nrem-sleep> [Accessed 11 April 2023].
- 146 - Dijk DJ. Regulation and functional correlates of slow wave sleep. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2 Suppl):S6-S15.
- 147 - Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. The Possible Functions of REM Sleep and Dreaming. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11121/> [Accessed 09 May 2023].
- 148 - Peever J, Fuller PM. Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Curr Biol.* 2016;26(1):R34-R35. doi:10.1016/j.cub.2015.11.011
- 149 - Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:151-161. Published 2017 May 19. doi:10.2147/NSS.S134864
- 150 - National Health Service, 2022. Overview - Cognitive behavioural therapy (CBT). [Online] Available from: <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/talking-therapies-and-counselling/cognitive-behavioural-therapy-cbt/overview/> [Accessed 09 May 2023].

Anexos

Anexo 1 - Apresentação sobre Análogos GLP1 criada para a equipa da Farmácia Gândara

ANÁLOGOS GLP1

ANÁLOGOS GLP1

Os análogos GLP1, agonistas dos recetores do péptido-1 semelhante ao glucagon, tais como Bydureon, Ozempic, Trulicity e Victoza são indicados no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada.

Insulinas
(Fiasp, Humalog, Lantus...)



Análogos GLP1
(Ozempic, Trulicity, Victoza...)

Insulina - permite a entrada de açúcar nas células

Análogo GLP1 - aumenta a produção endógena de insulina

ANÁLOGOS GLP1

Administração Subcutânea:

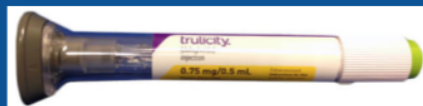
Bydureon : Suspensão injetável de libertação prolongada,
1x/semana
(Exenatido)



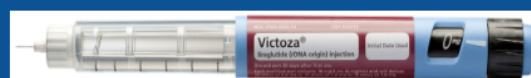
Ozempic : Solução injetável, 1x/semana
(Semaglutido)



Trulicity : Solução injetável, 1x/semana
(Dulaglutido)



Victoza : Solução injetável, 1x/dia
(Liraglutido)



ANÁLOGOS GLP1

Administração Oral:



Rybelsus : Comprimido, 1x/dia
(Semaglutido)
“Versão oral do Ozempic”

O seu RCM já consta no INFOMED

ANÁLOGOS GLP1

Mecanismo de ação dos análogos GLP1:

O GLP1 (péptido-1 semelhante ao glucagon) é uma hormona fisiológica que é produzida pelo organismo quando há o contacto intestinal com os nutrientes, possuindo várias ações em diversos órgãos.

A produção endógena de GLP-1 possui um efeito de curta duração com uma semi-vida entre os 2 e os 11 minutos. Isto deve-se ao facto da degradação enzimática efetuada pela DPP-IV.

De maneira a contornar esta degradação enzimática, potenciando os efeitos benéficos do GLP-1 na diabetes mellitus tipo 2, utilizam-se os análogos GLP-1 que possuem semi-vidas muito superiores por serem resistentes à ação da DPP-IV.

ANÁLOGOS GLP1

Quando os análogos se ligam aos recetores do GLP1, originam os seguintes efeitos:

- Esvaziamento gástrico mais lento e diminuição da motilidade gastrointestinal;
- Aumento da saciedade e redução dos impulsos para ingerir alimentos;
- Maior produção de insulina;
- Aumento da lipólise e diminuição da secreção hepática de glicogénio, melhorando a homeostasia da glicose.

Através da combinação destes efeitos, atinge-se uma perda de peso “facilitada”, favorável no controlo da patologia.

No entanto, esta perda de peso “facilitada”, originou uma **utilização “off-label”** em que indivíduos com sistemas endócrinos saudáveis se sujeitam aos riscos destes fármacos para obter uma diminuição de massa gorda sem esforço.

ANÁLOGOS GLP1

Perda de peso com os análogos GLP1:

A perda de peso com estes análogos varia de indivíduo para indivíduo de acordo com a sua mudança de dieta, rotina física e metabolismo, sendo a média de 3kg, no entanto, o Ozempic (Semaglutido) é destacado.

Este análogo demonstra o maior potencial de perda de peso, pois consegue mais do que duplicar este valor face aos seus concorrentes. De acordo com os estudos efetuados, conseguiu-se atingir uma perda de peso por volta dos 7 kgs.



ANÁLOGOS GLP1

Efeitos adversos dos análogos GLP1:

Bydureon:

Efeitos adversos **muito frequentes**: Náuseas, Diarreia

Ozempic:

Efeitos adversos **muito frequentes**: Náuseas, Diarreia,

Trulicity:

Efeitos adversos **muito frequentes**: Náuseas, Diarreia, Vômitos (dose 1,5mg), Dor abdominal (dose 1,5mg)

Victoza:

Efeitos adversos **muito frequentes**: Náuseas, Diarreia

Anexo 2 - Teste de Fagerström para a Dependência de Nicotina

Teste de Fagerström para a Dependência de Nicotina (TFDN)

1. Depois de acordar, quanto tempo passa até fumar o seu primeiro cigarro?

Cerca de 5 minutos (3 pontos)

6 - 30 minutos (2 pontos)

31 - 60 minutos (1 ponto)

Depois de 60 minutos (0 pontos)

2. Considera difícil abster-se de fumar em locais proibidos (igrejas, bibliotecas, cinemas, comboios, restaurantes)?

Sim (1 ponto)

Não (0 pontos)

3. Qual seria o cigarro que mais lhe iria custar não fumar?

O primeiro da manhã (1 ponto)

Todos os outros (0 pontos)

4. Quantos cigarros por dia fuma?

10 ou menos (0 pontos)

11-20 (1 ponto)

21 - 30 (2 pontos)

31 ou mais (3 pontos)

5. Fuma mais frequentemente durante as primeiras horas após acordar do que no resto do dia?

Sim (1 ponto)

Não (0 pontos)

6. Fuma mesmo quando está doente ao ponto de passar o dia todo na cama?

Sim (1 ponto)

Não (0 pontos)

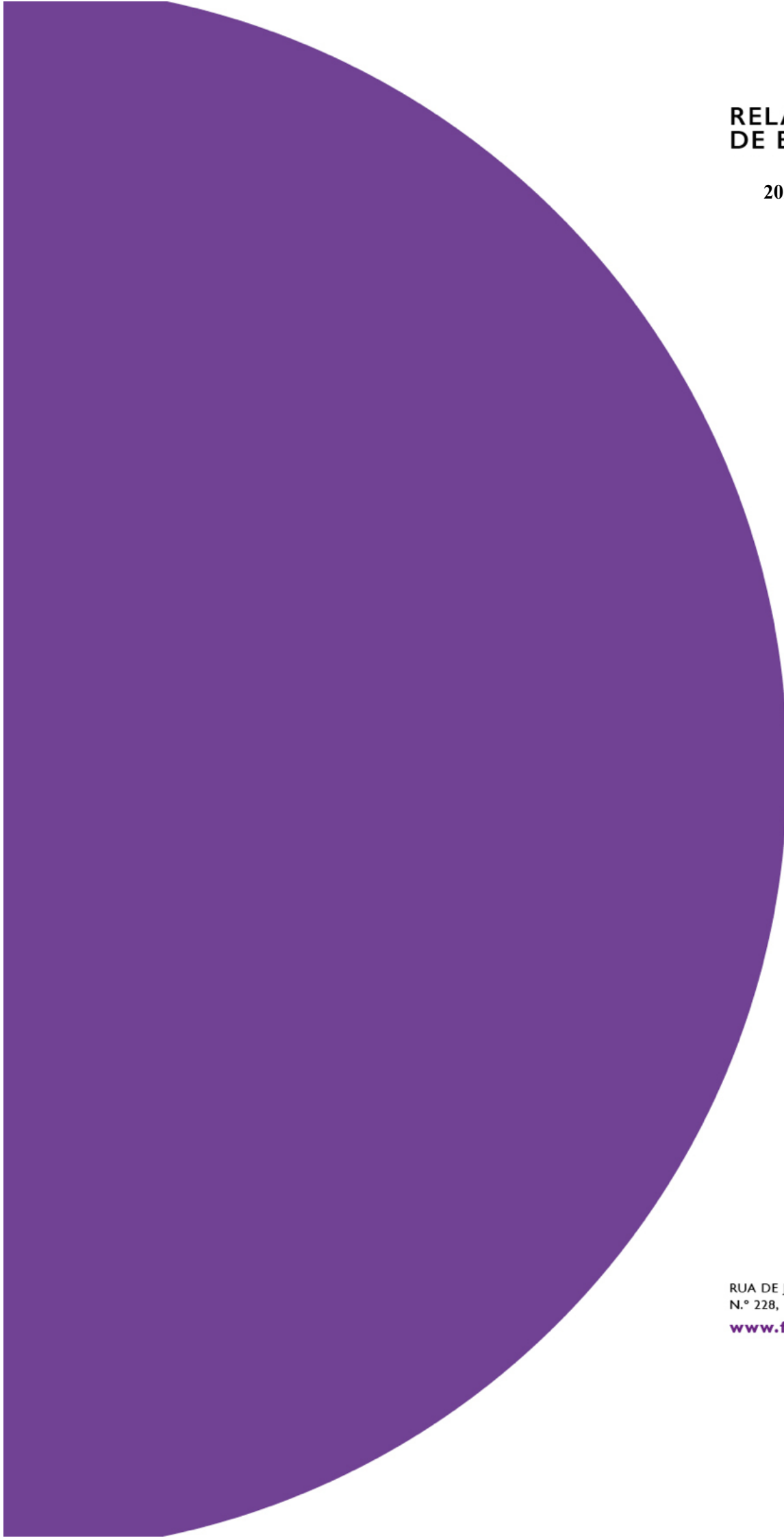
Resultados:

Pontuação 0 - 3: Dependência **BAIXA**

Pontuação 4 - 7: Dependência **MODERADA**

Pontuação 7 - 10: Dependência **ELEVADA**

Adaptado de Giuliatti F, Filipponi A, Rosettani G, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(5):349-362. doi:10.1007/s40292-020-00396-9



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022-2023

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