



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Adriana Cristina Rodrigues de Matos

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Adriana Cristina Rodrigues de Matos

Farmácia da Cruz

fevereiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria Manuela de Figueiredo Ribeiro Ferreira

Agosto de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 31 de agosto de 2023

Adriana Cristina Rodrigues de Matos

Resumo

O presente relatório realizado no âmbito da unidade curricular “Estágio”, teve como objetivos, numa primeira parte (Parte 1), apresentar cinco exemplos de atividades de pesquisa realizadas pela estudante estagiária durante o seu estágio curricular em farmácia comunitária. Numa segunda parte (Parte 2), desenvolver dois temas relevantes atualmente no contexto da farmácia comunitária e de carácter científico. O estágio curricular decorreu na Farmácia da Cruz, no Porto, com duração de seis meses.

Na Parte 1 foi incluída uma breve contextualização relativa ao local de estágio, a cronologia das funções desempenhadas e a respetiva explicação e, ainda, a descrição das atividades de pesquisa realizadas ao longo do estágio. As cinco atividades corresponderam a questões que surgiram durante o estágio e que necessitavam de recolha de informação complementar para serem solucionadas. Após a pesquisa, as questões eram discutidas com toda a equipa da farmácia onde se realizou o estágio. Incluíram-se os seguintes tópicos: aconselhamento farmacêutico ao idoso com penfigoide bolhoso, com destaque para o aprofundamento da fisiopatologia; uso de tansulosina no cálculo renal; uso de alopurinol na *leishmaniose* visceral canina; uso de tadalafil na hipertensão arterial pulmonar, após o surgimento de prescrições que suscitaram dúvidas à equipa da farmácia; e, por fim, a toma concomitante de melatonina com succinato de doxilamina, devido a uma solicitação frequente ao balcão da farmácia, de ambos os compostos e pela mesma utente.

Relativamente à Parte 2, o Tema 1 foi intitulado “Impacto da desparasitação contra helmintos transmitidos pelo solo na saúde das crianças e das grávidas” e teve como objetivo a revisão bibliográfica dos efeitos da desparasitação de rotina em crianças e em grávidas. Deu-se enfoque aos fármacos albendazol e mebendazol, sendo ambos de toma única quando indicados contra os helmintos transmitidos pelo solo. Comparou-se a evidência recolhida com as orientações da Organização Mundial da Saúde dirigidas à desparasitação das comunidades. O Tema 1 foi usado como mote da formação interna a toda a equipa da Farmácia da Cruz. O Tema 2 foi intitulado “Suplementação com crómio na gestão da saciedade” e teve como objetivo avaliar a conformidade das alegações de suplementos alimentares com crómio na sua composição, face a um corpo bibliográfico consultado. Destaca-se a análise das alegações relativas ao papel do crómio na redução do desejo de ingestão de hidratos de carbono, do apetite e da resistência à insulina, na perda de peso e enquanto antidepressivo.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que estiveram envolvidas neste estágio curricular, em particular, à equipa da Farmácia da Cruz, na pessoa da Dra. Maria Manuela Ferreira pelo acolhimento, orientação e profissionalismo. Ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos pelo acompanhamento eficaz e pronto de todas as fases de produção deste relatório de estágio. À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, professores, colegas e funcionários. Na esfera pessoal, aos meus amigos e familiares agradecer o apoio incondicional durante todo o meu percurso.

“De tudo ficaram três coisas...

A certeza de que estamos começando...

A certeza de que é preciso continuar...

A certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar...

Façamos da interrupção um caminho novo...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro!”

Palavras de Fernando Sabino, em “O Encontro Marcado

Índice

Declaração de Integridade	III
Resumo	IV
Agradecimentos.....	V
Índice	VI
Índice de tabelas	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação.....	1
3. Exemplos de atividades desenvolvidas.....	2
Atividade 1 – Título: Aconselhamento farmacêutico ao idoso com penfigoide bolhoso	2
Atividade 2 – Título: Uso de tansulosina no cálculo renal	4
Atividade 3 – Título: Uso de alopurinol na <i>leishmaniose</i> visceral canina.....	6
Atividade 4 – Título: Uso de tadalafil na hipertensão arterial pulmonar	8
Atividade 5 – Título: Toma concomitante de melatonina com succinato de doxilamina	9
Parte 2. Temas de desenvolvimento	11
Tema 1 – Impacto da desparasitação contra helmintos transmitidos pelo solo na saúde das crianças e das grávidas	11
Enquadramento	11
Objetivo	11
Caracterização das infeções causadas por HTS	12
Epidemiologia	12
Fisiopatologia.....	12
Farmacoterapia.....	13
Revisão bibliográfica dos efeitos da desparasitação dirigida a HTS nas comunidades	15
Conclusão.....	19
Perspetivas futuras e o contexto português da farmácia comunitária	20
Tema 2 - Suplementação com crómio na gestão da saciedade.....	21
Fisiopatologia da compulsão alimentar	21
O papel da suplementação com crómio na saúde humana	22
Teorias explicativas da ação do crómio no controlo do peso e fatores associados	23
Teorias explicativas da influência do crómio na resistência à insulina	23
Teorias explicativas da influência do crómio nas perturbações emocionais.....	24
Revisão bibliográfica da experiência clínica no uso de suplementação com crómio	24
Segurança no uso de suplementos alimentares com crómio	29

Conclusão.....	29
Conclusão global	31
Bibliografia.....	32
Anexos.....	41
Anexo 1 - Formações realizadas durante o período de estágio	41
Anexo 2 – Tadalafil e hipertensão arterial pulmonar.....	43
Anexo 3 – Melatonina e succinato de doxilamina	44
Anexo 4 – Resumo da abordagem terapêutica presente na Norma nº 06/2017 de 12/06/2017 da Direção Geral da Saúde	45
Anexo 5 – Formas farmacêuticas com albendazol para comercialização em Portugal, MSRM: comprimidos 400 mg e suspensão oral 20 mg/ml.....	46
Anexo 6 – Formas farmacêuticas de mebendazol para comercialização em Portugal, MNSRM: comprimidos 100 mg e suspensão oral 20 mg/ml.....	48
Anexo 7 – Apresentação do Tema 1 à equipa da Farmácia da Cruz	50
Anexo 8 – Critérios para “ <i>carbohydrate-craving syndrome</i> ” (síndrome de aidez por hidratos de carbono)	57

Índice de tabelas

Tabela 1 Cronologia das atividades desenvolvidas e breve descrição/discussão.	1
<i>Tabela 2 Efeito da desparasitação na saúde das crianças e das grávidas.</i>	<i>15</i>
Tabela 3 Interferência da suplementação com crómio no humor. Os estudos são apresentados por ordem crescente do ano de publicação.	25
Tabela 4 Impacto da suplementação com crómio na diabetes mellitus tipo 2. Os estudos são apresentados por ordem decrescente do ano de publicação.	26
Tabela 5 Influência da suplementação com crómio no peso corporal. Os estudos são apresentados por ordem decrescente do ano de publicação.	28
Tabela 6 Formações promovidas na Farmácia da Cruz.	41
Tabela 7 Formações promovidas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.	42
Tabela 8 Formações assistidas pela iniciativa da autora do relatório.	42
Tabela 9 Classificação da HAP com base na etiologia, segundo a OMS.	43
Tabela 10 Categorização da gravidade da HAP baseada nos sintomas e no nível de atividade do doente, classificação funcional da OMS. Fármacos recomendados de acordo com a classe funcional.	43
Tabela 11 Inibidores da fosfodiesterase-5 comumente utilizados no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.	43
Tabela 12 Succinato de doxilamina 25 mg comprimidos revestidos por película.	44
Tabela 13 Parte da abordagem terapêutica presente na Norma nº 06/2017 de 12/06/2017 da Direção Geral da Saúde.	45
<i>Tabela 14 Albendazol, MSRM: comprimidos 400 mg e suspensão oral 20 mg/ml.</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 15 Mebendazol, MNSRM: comprimidos 100 mg e suspensão oral 20 mg/ml.</i>	<i>48</i>
Tabela 16 Critérios para síndrome de avidez por hidratos de carbono.	57
Tabela 17 Resumo das principais hipóteses neurobiológicas que explicam o desejo por hidratos de carbono.	57

Lista de abreviaturas

Cr Crómio

Cr³⁺ Crómio trivalente

DGS Direção Geral da Saúde

DNA Ácido Desoxirribonucleico

GMPc Monofosfato de Guanosina cíclico

HAP Hipertensão Arterial Pulmonar

HBP Hiperplasia Benigna da Próstata

HTS Helmintos Transmitidos pelo Solo

MNSRM Medicamento não Sujeito a Receita Médica

MSRM Medicamento Sujeito a Receita Médica

OMS Organização Mundial da Saúde

PB Penfigoide Bolhoso

PDE-5i Inibidores da Fosfodiesterase-5

RCM Resumo das Característica do Medicamento

WASH Água, saneamento e higiene

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária teve a duração de 6 meses (de 1 fevereiro de 2023 a 31 julho de 2023), com média de 40 horas semanais, realizado na Farmácia da Cruz, no Porto. Durante o estágio, a farmácia teve o horário de funcionamento de segunda-feira a sexta-feira das 9 horas às 19 horas e 15 minutos e aos sábados das 9 horas às 13 horas, não se encontrando a funcionar aos domingos e feriados. A farmácia está localizada na Rua Costa Cabral, no Porto, numa zona de uso misto, residencial e de serviços. Os utentes são maioritariamente idosos e uma parte dos utentes são imigrantes ou turistas. A equipa da farmácia é constituída pela Diretora Técnica e monitora do estágio, a Dra. Maria Manuela Ferreira, duas Farmacêuticas, as Dra. Helena Gomes e Dra. Daniela Almeida, e uma Técnica Auxiliar de Farmácia, a D. Maria Santos. Na Farmácia da Cruz são disponibilizados serviços farmacêuticos tais como a dispensação de medicamentos de uso humano ou veterinário, o aconselhamento farmacêutico de produtos *over the counter* de uso humano ou veterinário, a determinação de parâmetros bioquímicos (por exemplo, colesterol e triglicerídeos), a medição da pressão arterial, a recolha VALORMED de resíduos e de medicamentos e também a administração de vacinas.

2. Cronograma e sua explicação

Na Tabela 1 encontra-se um *Gantt chart* com as principais atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia da Cruz.

Tabela 1 Cronologia das atividades desenvolvidas e breve descrição/discussão.

Atividades	Fevereiro	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho
Receção e conferência de encomendas						
Gestão de devoluções						
Utilização do SIFARMA						
Atendimento com supervisão						
Atendimento “autónomo”						
Medição da pressão arterial						
Formações (Anexo 1)						

Fiz a receção de encomendas, recorrendo ao sistema informático Sifarma, duas vezes por dia, pelas 10 horas e pelas 15 horas. Durante cada receção de encomenda verifiquei o prazo de validade do produto e o preço impresso na cartonagem (se Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)). Para os Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos foi necessário definir o preço de venda ao público. Após a receção de encomendas, no caso de existirem produtos danificados, com prazo de validade curto ou com preço na cartonagem diferente do preço de faturação criei documentos para se devolverem os produtos ao armazém distribuidor responsável. O uso do programa Sifarma para outras finalidades foi abordado gradualmente, com o decorrer das atividades ao longo do estágio. Como forma de preparação para os atendimentos ao balcão, numa

primeira fase fiz *role-playing*. Essencialmente eram casos clínicos com afeções ligeiras (por exemplo, constipação, dor de garganta, obstipação, diarreia, alergia, queimadura, etc.), onde pratiquei quais os sintomas mais frequentes, perguntas pertinentes a efetuar, produtos mais adequados e recomendações farmacêuticas a fornecer. Progressivamente, surgiram os atendimentos ao balcão supervisionados e, na fase final do estágio realizei atendimentos de forma mais “autónoma”. Dispensei soluções/suspensões de antibióticos que preparei na farmácia, sempre com o conhecimento do utente. Surgiu a oportunidade de utilizar a Linha 1400 numa perspetiva de divulgação junto dos utentes e para facilitar o acesso aos medicamentos num contexto de falta de *stock* nacional de alguns medicamentos. Adicionalmente, os serviços de encomendas *online* e de dispensa de medicamentos hospitalares permitiu explorar outras formas de atendimento numa farmácia comunitária. Assisti à identificação de reações adversas referidas por utentes e respetiva notificação no Portal RAM do INFARMED do ponto de vista do profissional de saúde. Procedi frequentemente à medição da pressão arterial, registo e respetivo aconselhamento ao utente. Assisti à determinação de parâmetros bioquímicos, tais como triglicerídeos e colesterol. Para além das formações presenciais, frequentei, ao longo do estágio, formações *online* e em horário pós-laboral cujos temas eram relevantes para a prática da farmácia comunitária (Anexo 1). Apresentei o Tema 1, presente neste relatório, à equipa da farmácia, enquanto formação interna (Anexo 7).

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Título: Aconselhamento farmacêutico ao idoso com penfigoide bolhoso

Contextualização: relato de caso clínico que surgiu durante o atendimento na farmácia. Idoso com diagnóstico de penfigoide bolhoso (PB) apresenta uma prescrição médica com solução de eosina a 2% (adstringente e antisséptico)¹, propionato de clobetasol (*Dermovate*® 0,5 mg/g pomada, corticosteroide de aplicação tópica) e dicloridrato de cetirizina (*Zyrtec*® 10 mg comprimidos revestidos por película, anti-histamínico H1 não sedativo). De referir que apresenta um historial médico de diabetes do tipo 2, demência e está polimedicado. O cuidador relata a dificuldade que o doente apresenta em dormir devido ao prurido muito intenso e generalizado.

Desenvolvimento/Intervenção: PB é uma patologia autoimune, bolhosa e subepidérmica que surge mais frequentemente em doentes idosos^{2,3,4,5}. É induzida por autoanticorpos que reconhecem dois componentes estruturais da junção dérmico-epidérmica: o colagénio do tipo XVII (proteína transmembranar hemi-desmossomal, conhecida por COL17, BP180 ou BPAG2) e o domínio BP230 (componente citoplasmático hemi-desmossomal ou BPAG1)^{2,3}. Sabe-se que 80% a 90% dos soros de PB reagem com o domínio NC16A de COL17 (domínio não colagenoso da porção extracelular de COL17)². Explorando este conhecimento, desenvolveu-se a tecnologia *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, com recurso a uma proteína recombinante do domínio NC16A, que é utilizada para detetar e quantificar os autoanticorpos em PB, uma vez que o domínio NC16A apresenta o principal epítipo patogénico desta patologia. Por outro lado, em 50% a 80% dos casos, BP230 é alvo de autoanticorpos preferencialmente ao nível da região C-terminal. No entanto, ainda é incerto se os autoanticorpos anti-BP230 contribuem diretamente para a formação das bolhas ou

se apenas são subprodutos relacionados com a propagação de epítomos associados à extensão da doença². Vários fatores desencadeantes de PB já foram descritos, tais como, o stress físico (queimaduras térmicas, exposição à radiação ultravioleta, traumatismos ou fraturas ósseas), algumas patologias pré-existent (doenças hematológicas ou doenças neurodegenerativas) e o uso fármacos inibidores da dipeptidil-peptidase-4 e fármacos utilizados em imunoterapia como os inibidores de CTLA-4, ou PD-1/PD-L1. Estes fatores podem atuar cooperativa ou sinergicamente com o historial genético (por exemplo, HLA-DQB1*03:01, que é também um biomarcador de suscetibilidade para PB, induzido por inibidores de dipeptidil-peptidase-4⁶), a disfunção da função reguladora das células T e o envelhecimento induzindo a quebra da tolerância imunológica à COL17 e o aparecimento de PB². Na fase prodrômica, os doentes podem apresentar um prurido moderado a grave ou associado a lesões papulares urticárias, que evoluem para bolhas, tipicamente presentes nas axilas, na região flexora dos antebraços, nas coxas, no tronco e no abdómen. Na fase bolhosa, caracteristicamente apresentam bolhas sobre pele eritematosa ou normal, cujo diâmetro compreendido de 1 a 4 centímetros⁷. Existem duas linhas de evidência tentam explicar os mecanismos que contribuem para a apresentação fenotípica de PB. Por um lado, a presença de mecanismos dependentes do complemento, cujos autoanticorpos anti-COL17 contribuem para a formação de uma cascata de sinalização molecular pró-inflamatória que acaba por levar a danos nos tecidos e à formação de bolhas subepidérmicas. Por outro lado, a presença de mecanismos independentes do complemento, tais como a macro-pinocitose de complexos IgG-BP180, resulta na depleção da BP180 celular, podendo também contribuir para a desagregação da junção dérmico-epidérmica. E desta forma, leva a danos nos tecidos e à formação de bolhas subepidérmicas, devido ao aparecimento de uma resposta inflamatória no local da lesão³.

O tratamento é, usualmente, implementado de acordo com a gravidade de PB e com as comorbilidades presentes no doente, tais como, doenças metabólicas, cardiovasculares e neurológicas^{4,5}. Deverá permitir controlar tanto a erupção cutânea como o prurido e minimizar os efeitos secundários graves decorrentes do tratamento administrado. Os corticosteroides tópicos de alta potência são o tratamento de primeira linha, de acordo com as normas orientadoras da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia⁴, seguindo-se pelos corticosteroides sistémicos enquanto tratamento de segunda linha. Em caso de contraindicação ou resistência aos corticosteroides, podem ser recomendadas terapias imunossupressoras, tais como metotrexato ou azatioprina. Além destes, fármacos biológicos como o *omalizumab* e o *dupilumab* apresentaram recentemente resultados promissores enquanto terapêutica para PB⁴. Particularizando a terapêutica com corticosteroides tópicos, recomenda-se a utilização do propionato de clobetasol (0,05% creme), 20 a 30 g por dia na doença leve a moderada e 30 a 40 g por dia na doença extensiva. Esta terapêutica deve ser inicialmente administrada uma ou duas vezes por dia, em todo o corpo excluindo o rosto, até que não se formem novas lesões ou sintomas pruriginosos e que as lesões previamente estabelecidas comecem a desaparecer. Após esta fase, recomenda-se a continuação da terapêutica corticosteroide tópica de alta potência na mesma dosagem durante 15 dias, seguida por uma redução progressiva durante um período de 4 meses, no mínimo, e de até 12 meses⁴.

Conclusão: uma vez que PB pode fragilizar a pele do doente e torná-la suscetível à invasão de microrganismos, é imperativo evitar a formação de traumatismos na pele do doente (por exemplo, escoriações devido ao prurido) e promover a higiene da pele para a prevenção de complicações⁸. Além disto, deverá ser promovida a adesão à terapêutica, uma vez a má adesão à terapêutica com corticosteroides tópicos está associada a um aumento do risco de recaída de PB⁵. De referir ainda que, de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM) do *Dermovate*®, será mais adequado o uso na forma farmacêutica creme no caso de superfícies exsudadas ou húmidas, e na forma farmacêutica pomada em lesões escamosas, secas ou liquenificadas⁹. Será ainda útil instruir o doente ou seus cuidadores para o reconhecimento tanto das complicações como dos eventos adversos ao tratamento para que possam comunicá-los com brevidade ao médico assistente⁷. Os banhos antissépticos (com recurso à solução de eosina 2%) e a contagem das bolhas para monitorização da evolução das lesões cutâneas são exemplos de aconselhamento a ser prestado de forma a propiciar um bom acompanhamento à evolução fenotípica de PB⁴.

Atividade 2 – Título: Uso de tansulosina no cálculo renal

Contextualização: no contexto de um atendimento ao balcão da farmácia, surgiu uma prescrição médica com tansulosina 0,4 mg cápsulas de libertação modificada dirigida a uma mulher. Segundo o RCM tansulosina 0,4 mg cápsulas de libertação modificada¹⁰, o fármaco tansulosina apresenta indicações terapêuticas para o alívio dos sintomas do trato urinário inferior que estão associados a hiperplasia benigna da próstata (HBP). Sendo ainda referido que tansulosina não está indicado para ser utilizado em mulheres¹⁰.

Desenvolvimento/Intervenção: a HBP, ao progredir para hipertrofia benigna da próstata, pode originar sintomas do trato urinário inferior, obstrutivos (esvaziamento deficiente da urina) e irritantes (armazenamento defeituoso da urina na bexiga)¹¹. Fatores estáticos (tamanho aumentado da próstata que provoca uma obstrução anatómica do colo vesical); dinâmicos (estimulação excessiva dos recetores adrenérgicos alfa-1A no músculo liso da próstata, da uretra e do colo vesical, que contribui para uma contração do músculo liso, reduzindo o calibre do lúmen uretral); ou detrusores (hipertrofia do músculo detrusor enquanto resposta à obstrução prolongada à saída da bexiga, contraindo anormalmente) podem estar na base do aparecimento dos sintomas referidos anteriormente¹¹. Deste modo, os fármacos antagonistas seletivos dos recetores adrenérgicos alfa-1A, como é o caso de tansulosina, além de serem dirigidos para os fatores dinâmicos da HBP, a sua seletividade permite diminuir o risco de efeitos indesejados, tais como a hipotensão postural^{11,12}. Para além de serem utilizados em casos de HBP, os fármacos antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa podem ser utilizados na terapêutica médica expulsiva na litíase ureteral não complicada^{12,13}. De referir que, durante a passagem dos cálculos renais pelo ureter, ocorre a contração da camada muscular dos ureteres que é mediada por recetores alfa e beta-adrenérgicos localizados a esse nível. Portanto, o bloqueio de recetores alfa-adrenérgicos com antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa leva à diminuição das contrações ureterais, potenciando a passagem espontânea dos cálculos, aumentando a taxa de expulsão e diminuindo a dor¹³. De facto, o uso de medicamentos para promover a passagem de cálculos renais, encurtando o tempo necessário para

uma passagem espontânea é referido como terapêutica médica expulsiva. Esta poderá ser usada em monoterapia, após litotripsia ou com terapia farmacológica adicional. Os fármacos antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa são benéficos para cálculos ureterais de 5 a 10 mm sem litotripsia, ou em pós-litotripsia para cálculos renais ou ureterais acima de 10 mm¹⁴. De uma forma geral, um fármaco antagonista dos recetores adrenérgicos-alfa pode aumentar a depuração de um cálculo renal em 80,4%¹³.

Segundo as normas orientadoras da Associação Europeia de Urolitíase de 2023, em casos de cálculos renais de ácido úrico localizados ao nível do ureter distal (a partir do bordo inferior da articulação sacroilíaca), a combinação de alcalinização com terapêutica médica expulsiva pode aumentar a frequência da passagem espontânea do cálculo (maiores que 5 mm)¹⁵. Na alcalinização da urina, o valor do pH deve ser ajustado para valores compreendidos entre 7,0 e 7,2 com recurso a citrato de potássio ou bicarbonato de sódio. Já a terapêutica médica expulsiva inclui a indicação *off-label* de antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa, como é o caso de tansulosina 0,4 mg diários¹⁵. O recurso ao fármaco tansulosina também poderá surgir enquanto tratamento adjuvante à litotricia extracorporal por ondas de choque. Esta é um procedimento não invasivo no qual ondas de choque de alta energia são aplicadas no exterior do corpo para promover a fragmentação de cálculos renais. Após essa intervenção, o fármaco tansulosina 0,4 mg diários promoverá a passagem dos fragmentos de cálculos renais (inferiores a 3 mm) do ureter para a bexiga pelos mesmos mecanismos referidos já anteriormente¹³. Relativamente aos efeitos adversos descritos para os fármacos antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa utilizados na terapêutica médica expulsiva na litíase ureteral, estão principalmente relacionados com o sistema cardiovascular, tais como, exacerbação da insuficiência cardíaca e, em especial, o fármaco tansulosina pode desencadear fibrilação atrial, palpitações, edema periférico, taquicardia, disritmia cardíaca e disfunção erétil. Além disso, os fármacos antagonistas dos recetores adrenérgicos-alfa podem agravar a incontinência urinária em mulheres previamente afetadas¹³. Alguns estudos com revisões sistemáticas referem-se ao uso de tansulosina na mulher^{16,17}. No que respeita à segurança do uso de tansulosina na mulher, foram descritos efeitos adversos tais como cefaleias, hipotensão ortostática, incontinência, letargia, tonturas, sonolência, astenia, xerose, obstipação, náuseas, dor abdominal e dispepsia¹⁶, e ainda que os fármacos alfa-bloqueadores podem ser uma causa, ainda não reconhecida, de incontinência urinária de esforço¹⁷.

Conclusão: do ponto de vista do aconselhamento farmacêutico para a prevenção do aparecimento de cálculos renais será necessário considerar os fatores de risco modificáveis na urolitíase, tais como, manutenção de um índice de massa corporal normal, ingestão adequada de líquidos, frutas e vegetais (evitando: bebidas açucaradas, excesso de proteína, sódio e cálcio). Além disto, deverá ser feita uma lista de medicamentos a fim de excluir o uso de fármacos que possam induzir a formação de cálculos renais metabólicos, tais como: antiepiléticos (topiramato, zonisamida), diuréticos da ansa (furosemida), inibidores de anidrase carbónica (acetazolamida) e os laxantes se uso abusivo. E ainda fármacos que possam saturar ao nível da urina e originar a formação de cálculos a esse nível, como é o caso de: ciprofloxacina, triamtereno, guaifenesina e efedrina¹⁸. Além do referido, é importante sensibilizar os utentes para os efeitos adversos possíveis

de forma que notifiquem o médico e o farmacêutico assistentes aquando do possível surgimento dos mesmos.

Atividade 3 – Título: Uso de alopurinol na *leishmaniose* visceral canina

Contextualização: durante o atendimento ao balcão da farmácia, uma utente surge com uma prescrição médica com alopurinol para o seu cão, afirmando que o mesmo apresenta *leishmaniose* diagnosticada pelo Médico Veterinário.

Desenvolvimento/Intervenção: potencialmente fatal, a *leishmaniose* visceral causada por *Leishmania infantum* é uma zoonose cujo reservatório principal é o cão doméstico, sendo um grave problema de saúde pública na Europa, América Latina, Norte de África e Ásia¹⁹. Os cães, para além de reservatório, transmitem-na ao Homem através da mosca da areia, estando eles próprios sujeitos a sofrer uma doença grave e fatal¹⁹. De facto, as escolhas terapêuticas para o tratamento da *leishmaniose* visceral canina, em particular a provocada pela *Leishmania infantum* deverá estar de acordo com o estadio da doença²⁰. Isto é, no estadio I (doença assintomática a ligeira) os cães ficam sem tratamento ou tratados apenas com alopurinol; estadio II (doença moderada) e estadio III (doença grave associada a doença renal crónica) recomenda-se tratamento com combinações de alopurinol e antimoniais/miltefosina; e estadio IV (doença muito grave que inclui a síndrome nefrótica) são tratados apenas com alopurinol a fim de evitar danos adicionais nos rins²⁰.

Particularizando o uso de alopurinol, por um lado, as indicações terapêuticas para o uso de alopurinol no Homem adulto, segundo o RCM alopurinol Generis 300 mg comprimidos²¹ são: todas as formas de hiperuricemia não controláveis com dieta; tratamento dos cálculos renais mistos recorrentes de oxalato de cálcio na presença de hiperuricemia, quando medidas como a administração de líquidos, dietéticas e outras similares falharam; e dissolução e prevenção de cálculos renais de ácido úrico²¹. O mecanismo subjacente à ação terapêutica referida considera que alopurinol, um análogo estrutural da hipoxantina (base purínica), é um inibidor da enzima xantina oxidase que converte hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico. Deste modo, o fármaco aumenta a reutilização da hipoxantina e da xantina para a síntese de nucleótidos e ácidos nucleicos através de uma reação que envolve a enzima hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase. Como resultado, um aumento da concentração de nucleótidos provoca a inibição da síntese de novo de purina, e ainda a diminuição das concentrações de ácido úrico na urina e no sangue contribuem para a diminuição do aparecimento de sintomas de gota²². Por outro lado, verifica-se que alopurinol está descrito no uso do tratamento de *leishmaniose* visceral sozinho ou combinado com outros fármacos^{19,23}. Esta afirmação assenta no facto da atividade anti-leishmania ser atribuída à inibição da enzima hipoxantina-guanina fosforibosil-transferase do parasita *Leishmania*, que participa na via de recuperação de purinas do parasita, convertendo purinas desfosforiladas em monofosfatos de nucleósidos¹⁹. As pirazolopirimidinas (alopurinol) apresentam a capacidade para inibir o crescimento de membros da família Trypanosomatidae, uma vez que, enquanto análogos das purinas, podem sofrer metabolização em parasitas dos géneros *Leishmania* e *Trypanosoma*, cuja sequência metabólica não existe no Homem nem em outros mamíferos²³. A metabolização realizada ao nível dos parasitas permite obter nucleotídeos aminados análogos da adenina. A base de

pirazolopirimidina (alopurinol) sofre uma ribosilfosforilação no ribonucleótido, seguidamente é aminado e posteriormente é convertido a ribonucleótido aminopirazolopirimidina trifosfato. Este último é incorporado no ácido ribonucleico, com consequente interrupção da síntese proteica²³. A conversão e a incorporação referidas anteriormente estão restritas ao parasita, não se verificando ao nível das células dos mamíferos²³.

Enquanto fármaco para *leishmaniose* visceral ou cutânea humana, alopurinol tem uma utilização limitada e raramente foi administrado em conjunto com anfotericina B ou antimoniais pentavalentes¹⁹. Não obstante, em Medicina Veterinária, é considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento a longo prazo de *leishmaniose* canina, frequentemente em combinação com antimoniais pentavalentes ou miltefosina durante o primeiro mês, continuando depois a ser administrado isoladamente¹⁹. No entanto, um estudo descreveu a resistência a alopurinol de isolados de *Leishmania infantum* (promastigotas, amastigotas axénicos e intracelulares) associada a recidiva, aumento da transmissão a outros cães e também ao Homem, uma vez que os cães com infeção não controlada são altamente infecciosos para os flebótomos (vetor)¹⁹. Outros estudos mostraram que o uso combinado de alopurinol com outros fármacos poderá permitir minimizar a possibilidade do aparecimento de resistências, além de se verificar maior eficácia no tratamento da *leishmaniose* e a redução de recidivas^{24,25}. Por exemplo, a combinação de alopurinol (20 mg/kg, oral, duas vezes por dia, 28 dias) com miltefosina (2 mg/kg, oral, uma vez por dia, 28 dias) (cujo mecanismo anti-leishmania se pensa ser a inibição da síntese da membrana celular do parasita e a interrupção das vias de sinalização celular membranares) apresentou melhores resultados a curto prazo em oposição à administração isolada de cada um deles²⁶. Outro estudo descreveu que antimonio de meglumina (100 mg/kg/dia, 30 dias) com alopurinol (10 mg/kg/dia, 30 dias) apresentava uma eficácia clínica superior ao uso de miltefosina (2 mg/Kg/dia, 30 dias) com alopurinol (10 mg/kg/dia, 30 dias) e destacou que o uso de alopurinol enquanto terapia de manutenção será crucial para estabilizar o tratamento da *leishmaniose* canina²⁴.

Conclusão: durante o aconselhamento farmacêutico será importante destacar que a administração de alopurinol a longo prazo é essencial, não só para melhorar a eficácia terapêutica, mas também para evitar recaídas da *leishmaniose* canina²⁵. Além disto, considerando que o cão é o principal reservatório desta infeção e que se estima que, só no sudoeste da Europa, existam cerca de 2,5 milhões de cães infetados¹⁹. E ainda que, devido ao fenómeno das alterações climáticas e da importação de cães proveniente de regiões endémicas tem-se verificado que a *leishmaniose* canina se está a expandir para países onde era anteriormente desconhecida a sua presença²⁰. Posto isto, é imperativo focar em questões preventivas à *leishmaniose*, tais como uso de repelentes, de redes mosquiteiras de malha fina, limitar os passeios noturnos e permitir que o cão durma em casa durante a noite e ainda a vacinação contra a *leishmaniose*. Salvaguardando que em climas temperados, as moscas da areia estão ativas de abril a outubro no hemisfério norte, enquanto nos países tropicais podem ser encontradas durante todo o ano²⁰.

Atividade 4 – Título: Uso de tadalafil na hipertensão arterial pulmonar

Contextualização: uma prescrição médica com tadalafil 5 mg dirigida a uma utente em idade fértil é dispensada ao balcão da farmácia. É referido pela utente que apresenta uma doença autoimune, não se recordando da designação médica da mesma. Segundo os RCM^{27,28} correspondentes ao fármaco referido, as indicações terapêuticas de tadalafil a 5 mg consistem no tratamento da disfunção erétil e dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata. É ainda referido que tadalafil não está indicado para utilização na mulher. No entanto, no RCM²⁹ de tadalafil 20 mg é referido que está indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III (classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), para melhorar a capacidade de exercício nos adultos e em doentes pediátricos com 2 ou mais anos de idade. Foi também demonstrada eficácia na HAP idiopática e na HAP associada a doença vascular do colagénio no caso dos adultos²⁹.

Desenvolvimento/Intervenção: a HAP, é uma doença crónica incapacitante, que é caracterizada por resistência vascular pulmonar (>3 unidades *Wood*) e pressão arterial pulmonar média (≥ 25 mmHg) elevadas^{30,31}. Estas originam, frequentemente, fibrose na vasculatura pulmonar com eventual insuficiência cardíaca do ventrículo direito. É uma complicação grave das doenças do tecido conjuntivo. Cerca de 90% dos casos estão associados, por exemplo, a esclerose sistémica (74%), a lúpus eritematoso sistémico (8%) e, mais raramente, à síndrome de *Sjögren* e a artrite reumatoide³². É classificada pela OMS em cinco grupos com base na diversidade de etiologias (Anexo 2)³¹. A distância de caminhada de 6 minutos e a escala de dispneia de *Borg* são frequentemente utilizadas para quantificar a capacidade de exercício e a dificuldade respiratória, bem como para avaliar a resposta ao tratamento³¹.

A progressão da HAP resulta da disfunção endotelial arterial pulmonar que conduz a um desequilíbrio entre mediadores vasculares pulmonares, como a diminuição do óxido nítrico e da prostacilina, com o aumento da endotelina-1³⁰. Este desequilíbrio conduz a um aumento da vasoconstrição, da proliferação do músculo liso e das células endoteliais na vasculatura pulmonar. Os tratamentos atuais destinam-se a corrigir o desequilíbrio destes mediadores³¹. Na vasculatura pulmonar a fosfodiesterase-5 é a fosfodiesterase predominante³⁰. Esta fosfodiesterase é responsável pela rápida degradação e inativação de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O tratamento com inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5i) resulta numa inibição competitiva da degradação do GMPc, resultando num aumento das concentrações de GMPc. Como o GMPc ativa a proteína quinase-G que ativa os canais de potássio, o que resulta numa hiperpolarização intracelular e inibição dos canais de cálcio dependentes da voltagem, o aumento do GMPc, em resultado da ação dos PDE-5i, origina vasodilatação pulmonar³⁰.

Num estudo realizado em 2019 foi verificado que os PDE-5i parecem ter efeitos benéficos claros na HAP do grupo 1³³. Sildenafil, tadalafil e vardenafil (PDE-5i) são eficazes neste contexto clínico, devendo ser considerado o perfil dos efeitos secundários para cada indivíduo quando se prescreve um PDE-5i³³. As diretrizes de tratamento atuais recomendam tadalafil como uma opção para os doentes com HAP de classe funcional II ou III da OMS (Anexo 2)³³, sendo administrado uma vez por dia por via oral³³. Podem também ser utilizadas terapêuticas adjuvantes, incluindo diuréticos,

anticoagulantes, digoxina ou oxigênio suplementar, para melhor atingir os objetivos do tratamento³⁰. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre sildenafil e tadalafil (Anexo 2) destacam-se as diferenças ao nível do tempo de semivida e de seletividade. Tadalafil é mais vantajoso em termos de adesão à terapêutica pois o longo tempo de semivida de tadalafil permite uma administração em dose única diária, em comparação com uma dose três vezes por dia de sildenafil. As diferenças na seletividade para as isoenzimas da fosfodiesterase-5 resulta em diferenças nos efeitos adversos dependentes da localização e da atividade da isoenzima. Por exemplo, a isoenzima PDE-6, expressa na retina, é importante para a transdução visual. A sua inibição pode resultar em perturbações visuais, mais frequentemente notificadas com sildenafil do que com tadalafil. A isoenzima PDE-11 é expressa no fígado, nos rins, no músculo esquelético, na próstata e nos testículos. Como tadalafil é menos seletivo, é mais provável que este esteja associado a mialgias em comparação com sildenafil³⁰. Ao nível das interações medicamentosas, de notar que a coadministração de tadalafil com nitratos está contraindicada devido ao risco de hipotensão. Os nitratos não devem ser administrados até 48 horas após a administração de tadalafil devido ao longo tempo de semivida de 48 hora de tadalafil³⁰. Numa revisão sistemática e meta-análise, demonstra-se que sildenafil e tadalafil têm um bom perfil de segurança global na gravidez; no entanto, salvaguarda-se que é necessária uma investigação mais aprofundada para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento a curto prazo com PDE-5i (por exemplo, as taxas de transferência materno-fetal e os níveis no recém-nascido) para a prevenção do compromisso fetal durante o trabalho de parto e das complicações perinatais relacionadas com a asfixia no parto³⁴.

Conclusão: a utente poderá ter uma das doenças autoimunes referidas (esclerose sistémica, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de *Sjögren* ou artrite reumatoide) considerando a associação entre estas e a HAP. Poderá apresentar HAP do grupo 1, de classe funcional II ou III, considerando o fármaco prescrito. Alertar para a importância de referir a toma desta medicação sempre que se dirige aos serviços de saúde para evitar interações medicamentosas. Estando em idade fértil, será necessário precaver a utente da necessidade de falar com o seu médico assistente de forma a gerir o plano de tratamento durante a gravidez.

Atividade 5 – Título: Toma concomitante de melatonina com succinato de doxilamina

Contextualização: uma utente com cerca de 35 anos dirige-se ao balcão da farmácia e solicita uma embalagem de Valdispert Noite Rapid*® (melatonina 1,9 mg) e uma embalagem de Dormidina® 25 mg (succinato de doxilamina). Afirma que pretende potenciar o efeito soporífero e que costumava usar os produtos em simultâneo. Após uma consulta no site “*Drug Interactions Checker*”³⁵ foi verificada uma interação moderada (“moderadamente significativo do ponto de vista clínico”; com a recomendação de “evitar combinações, utilizar apenas em circunstâncias especiais”) entre melatonina e succinato de doxilamina. Os efeitos depressores podem ser aditivos ou sinérgicos, verificando-se um aumento da sedação, da diminuição da atenção, do discernimento e das capacidades psicomotoras, especialmente em doentes idosos ou debilitados³⁵.

Desenvolvimento/Intervenção: segundo o RCM³⁶, succinato de doxilamina a 25 mg está indicado em casos de dificuldade temporária em adormecer. Para idades superiores a 18 anos, por

via oral, a dose recomendada é 25 mg, 30 minutos antes de deitar, sendo recomendado não administrar o produto por mais de 7 dias seguidos. A utente deverá ainda ser aconselhada relativamente à informação presente no RCM referido (Anexo 3) de forma a averiguar a viabilidade da dispensa deste MNSRM, da segurança e da utilização. Em particular, questionar se a utente apresenta alguma patologia, o facto deste produto estar contraindicado na gravidez e no aleitamento, tendo em conta a idade da utente. O efeito soporífero de succinato de doxilamina dá-se pela sua ação como antagonista dos recetores de histamina H1, sendo eficaz na redução do tempo de início do sono bem como no aumento da profundidade e da duração do mesmo. Enquanto anti-histamínico derivado da etanolamina, o succinato de doxilamina possui também efeitos anticolinérgicos moderados e efeitos sedantes marcados. Relativamente ao suplemento com melatonina a 1,9 mg, a informação disponibilizada no folheto informativo³⁷ alega que “é um suplemento natural em comprimidos para relaxar e diminuir o tempo para adormecer”, que “melhora a qualidade do sono e diminui os despertares noturnos com a toma de 1 comprimido orodispersível 30 minutos antes de deitar”³⁷. Além de melatonina, o suplemento contém valeriana, extratos de passiflora e lúpulo³⁷. Está desaconselhado em caso de doenças autoimunes, gravidez ou amamentação³⁷. Num estudo com meta-análise reportou-se que a melatonina teve o efeito esperado na qualidade do sono em indivíduos com doenças respiratórias, distúrbios metabólicos e do sono³⁸. No entanto, no mesmo estudo, não se provou um efeito positivo para distúrbios mentais, doenças neurodegenerativas ou outras³⁸. Numa revisão sistemática, conferiu-se que melatonina em formulações de libertação prolongada, em indivíduos mais velhos e com insónia diagnosticada, demonstraram efeitos benéficos (em comparação ao placebo) tanto no início do sono como na qualidade do sono, com tolerabilidade favorável³⁹. Em contraste, dados de ensaios clínicos com melatonina de libertação imediata e valeriana sugeriram que os efeitos benéficos eram limitados³⁹.

Conclusão: a utente deverá ser informada dos riscos da toma concomitante de melatonina com succinato de doxilamina, tanto sobre cada produto isoladamente como sobre o efeito aditivo. Recomendações de intervenções não farmacológicas tais como, treino de relaxamento, controlo de estímulos e medidas higiénicas do sono devem ser fornecidas. E, no caso de os sintomas permanecerem, a utente deverá consultar um médico assistente para avaliação da condição clínica subjacente aos sintomas.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Impacto da desparasitação contra helmintos transmitidos pelo solo na saúde das crianças e das grávidas

Enquadramento

Aquando dos atendimentos ao balcão da farmácia, frequentemente surgiu a solicitação de antiparasitários de uso em humanos com a finalidade de realizar uma desparasitação. Era demonstrada uma preocupação especial por parte dos utentes da farmácia com crianças, relativa à presença de parasitas intestinais que poderão ser prejudiciais à saúde de toda a família.

No que refere à abordagem diagnóstica e terapêutica das parasitoses em idade pediátrica, abordada na Norma n.º 06/2017, de 12/06/2017, da Direção Geral da Saúde (DGS), no número 7 indica-se que “não deve ser prescrito tratamento preventivo contra parasitas intestinais (Grau de Recomendação IIb, Nível de Evidência B)”, incluindo-se *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenalis* e *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* e *Schistosoma* spp. (*S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*, *S. japonicum* e *S. hematobium*) (Anexo 4).

Analisando detalhadamente a bibliografia citada na referida Norma da DGS, é de notar que até aos anos 80, as parasitoses intestinais por helmintos eram uma importante causa de morbilidade em Portugal, em especial nas crianças. Este facto justificava a implementação da desparasitação regular por rotina com anti-helmínticos⁴⁰. Além disso, desencorajava-se um uso indiscriminado de desparasitação regular por rotina devido ao risco de resistência farmacológica e também pela evidência de proteção proporcionada pelas parasitoses intestinais contra as doenças autoimunes e alérgicas⁴⁰. Referia-se ainda que os únicos helmintos com capacidade para a autoinfecção, e como tal, passíveis de transmissão horizontal inter-humana direta são o *Enterobius vermicularis* e o *Strongyloides stercoralis* (muito raro)⁴⁰. À data do estudo citado, efetivamente estavam descritas enquanto parasitoses intestinais mais frequentes em Portugal o nemátode *Enterobius vermicularis* (oxíuros) e o protozoário *Giardia lamblia*, no que se apresentava similar aos restantes países com condições sanitárias adequadas⁴⁰. Os restantes helmintos são uma raridade em Portugal e demais países desenvolvidos⁴⁰. Num estudo de 2012 é referida uma baixa taxa de infeção intestinal em estudos epidemiológicos em Portugal, cujos valores de prevalência de parasitoses intestinais variam entre os 3,4% e os 19%⁴¹. Já no caso da prevalência de parasitoses intestinais por helmintos, esta variava entre os 0% e os 5,9%. Todavia, os autores advertiam que esse valor de prevalência poderá estar subestimado, devido ao meio desadequado de diagnóstico da infeção por *Enterobius vermiculares*, sendo na maioria dos estudos utilizado o exame parasitológico de fezes como meio de diagnóstico ao invés do teste da fita adesiva ou teste de *Graham*, considerado método de eleição nesses casos⁴¹.

Objetivo

Considerando o contexto da farmácia comunitária, e validando as necessidades manifestadas pelos utentes, nomeadamente, a desparasitação sem diagnóstico médico, neste trabalho foi reunida a prova científica disponível acerca dos efeitos da desparasitação de rotina em crianças e em

grávidas. Para tal, optou-se por delimitar o objeto de estudo às terapêuticas de toma única com fármacos disponível no mercado português, especialmente ao nível da farmácia comunitária. Assim, deu-se enfoque aos fármacos albendazol (MSRM) e mebendazol (MNSRM), sendo ambos de toma única e indicados contra os helmintos transmitidos pelo solo (HTS). O trabalho foi estruturado numa primeira parte de caracterização das infeções por HTS (epidemiologia, fisiopatologia e farmacoterapia) e numa segunda parte de revisão bibliográfica dos efeitos da desparasitação nas comunidades.

Caracterização das infeções causadas por HTS

Epidemiologia

As infeções por HTS são as mais comuns de entre as doenças tropicais negligenciadas⁴². Entre as incluem-se aquelas provocadas pelas espécies de nemátodes *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, que infetam mais de mil milhões de pessoas que vivem em zonas de extrema pobreza⁴³. Estas quatro espécies são consideradas como um único grupo para efeitos de controlo da infeção, uma vez que apresentam semelhanças na endemicidade geográfica, nos grupos de risco afetados, no tratamento farmacológico, nos instrumentos utilizados para o diagnóstico e, ainda, no impacto negativo para a saúde humana de acordo com a intensidade da infeção.

Os HTS afetam principalmente populações marginalizadas de países de baixo ou médio rendimento, em zonas onde o saneamento, o acesso a água potável e as medidas de higiene são deficientes. Em 2018 foram registados 96 países endémicos para HTS⁴². A OMS identificou três grupos populacionais em maior risco de morbilidade atribuível a HTS, nomeadamente: crianças em idade pré-escolar (entre os 24 e os 59 meses), crianças em idade escolar (entre 5 e 12 anos ou 14 anos) e mulheres em idade fértil (entre os 15 e os 49 anos: adolescentes pós-menarca e mulheres adultas, incluindo mulheres grávidas e lactantes). Foi estimado que 310 milhões de crianças em idade pré-escolar, 762 milhões de crianças em idade escolar e 688 milhões de mulheres em idade reprodutiva, incluindo 69 milhões de mulheres grávidas, estavam em risco de infeção por HTS em 2018⁴².

Fisiopatologia

Os HTS são transmitidos por ovos presentes nas fezes humanas de indivíduos infetados, que por sua vez contaminam o solo em zonas onde o saneamento é deficiente⁴⁴. A infeção ocorre através da ingestão de ovos ou larvas presentes nas fezes de pessoas infetadas. Não há transmissão direta de pessoa para pessoa, nem infeção através de fezes frescas, uma vez que os ovos transmitidos nas fezes precisam de cerca de 3 semanas para maturarem no solo antes de se tornarem infecciosos. Considerando que estes parasitas não se multiplicam no hospedeiro humano, a reinfeção ocorre como resultado do contacto com fases infecciosas no ambiente⁴⁴. Além disto, existem particularidades na fisiopatologia de cada um dos HTS importantes referir de forma a enquadrar a relevância das abordagens fármaco-terapêuticas. Abordar-se-á *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale* (os ancilostomídeos) e ainda *Ascaris lumbricoides* (as Lombrigas).

No caso de *Ascaris lumbricoides*, apesar da maior parte dos doentes ser assintomático, estão descritos sintomas associados a esta infeção como náuseas, diarreia intermitente, dor, desconforto

e distensão abdominais recorrentes⁴⁵. Estão ainda descritas complicações raras tais como a obstrução abdominal e migração larvar para órgãos como o fígado e os pulmões. Não obstante o referido anteriormente, do ponto de vista da intervenção por desparasitação recomendada pela OMS, o foco centra-se no facto da infeção por *Ascaris lumbricoides* contribuir para alterações na digestão e absorção de nutrientes a nível humano e consequente perda dos mesmos. De referir ainda que, apesar de poder ocorrer tanto em crianças como em adultos, as infeções por *Ascaris lumbricoides* apresentam uma maior prevalência em crianças com menos de 5 anos de idade⁴⁵.

Para o caso dos ancilostomídeos (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*), após as larvas serem engolidas e estabelecerem-se no intestino delgado do indivíduo, os vermes adultos desenvolvem-se incorporam-se na parede intestinal, causando anemia através da ingestão do sangue do hospedeiro⁴³. Embora uma anemia ligeira possa ser assintomática, também pode causar fraqueza, fadiga, falta de ar, taquicardia e falta de concentração. Para além da anemia, as elevadas cargas de parasitas podem provocar dores abdominais, diarreia, perda de apetite, perda de peso e fadiga⁴³. Foi verificado que existe uma associação direta entre a intensidade da infeção por HTS, a perda de sangue e a consequente anemia, especialmente no caso dos ancilóstomos⁴⁶. Enquanto os adultos com ancilostomíase apresentam declínios no desempenho profissional e na produtividade, as crianças com a infeção crónica por ancilostomíase e anemia têm atrasos no desenvolvimento cognitivo e físico⁴³. Uma revisão sistemática teve como objetivo avaliar a relação entre as infeções parasitárias intestinais e a subnutrição em crianças com menos de 5 anos de idade. Foi verificado que a ascaridíase tinha sido a infeção mais registada, com uma prevalência que variava entre 10,77% na Etiópia e 57,14% na Malásia, e estaria correlacionada com o atraso de crescimento (atrofia/crescimento retardado)⁴⁷. Uma análise de epidemiologia da anemia sugeriu que a ancilostomíase estava entre as dez principais causas de anemia entre as mulheres em 2010⁴⁶. E ainda que as HTS podem também provocar hemorragias através da libertação de compostos anticoagulantes, conduzindo assim à anemia por deficiência de ferro. A infeção durante a gravidez leva a uma procura acrescida de nutrientes que são críticos para o crescimento intrauterino e desenvolvimento fetal⁴⁸. Para além dessas consequências fisiopatológicas, poderá ser observado um baixo ganho de peso durante a gravidez, maior risco de infeção, baixo peso à nascença e taxas de mortalidade perinatal mais elevadas⁴⁹.

Considerando isto, têm-se definidos parâmetros relevantes para avaliar a efetividade das intervenções farmacológicas nas infeções por HTS. No geral, destacam-se a carga infecciosa (número de ovos por grama de fezes), a morbilidade (diarreias), a anemia e a insuficiência de ferro. Para grupos específicos, tais como, as grávidas incluem a anemia materna e as crianças a antropometria, o crescimento e o desempenho escolar.

Farmacoterapia

Diretrizes de tratamento da OMS – WASH e desparasitação

Segundo a diretriz da OMS “*Preventive Chemotherapy to control Soil-Transmitted Helminth infections in at-risk population groups*” de 2017, com finalidade de reduzir a carga parasitária da infeção por HTS, recomenda-se que:

1. Todas as crianças em idade pré-escolar e em idade escolar que vivam em zonas onde a prevalência de qualquer infeção por HTS seja igual ou superior a 20% entre as crianças façam:
 - a. Desparasitação em dose única anual ou bianual (administração semestral quando a prevalência for superior a 50%) com albendazol (400 mg) ou mebendazol (500 mg).
 - b. No caso das crianças pequenas (12-23 meses de idade), é recomendado meia dose de albendazol (200 mg) (recomendação forte com evidência de baixa qualidade).
2. Todas as adolescentes não grávidas (10-19 anos de idade) que vivam em zonas onde a prevalência de qualquer infeção por HTS seja igual ou superior a 20% entre as raparigas adolescentes não grávidas e as mulheres não grávidas em idade fértil:
 - a. Desparasitação em dose única anual ou bianual (administração semestral quando a prevalência de base for superior a 50%) de albendazol (400 mg) ou mebendazol (500 mg) (recomendação forte com evidência de qualidade moderada).

Neste trabalho foram estudados os dois fármacos recomendados pelo OMS para os programas de desparasitação e que estão atualmente disponíveis ao nível do mercado português, em especial nas farmácias comunitárias. Numa primeira parte, foram consultados os RCM correspondentes às formas farmacêuticas de albendazol e mebendazol disponíveis em Portugal. Seguida pela consulta em bases de dados (*drugbank* e *pubchem*). O que resultou numa síntese de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos mesmos, e ainda em informações importantes para um uso seguro do medicamento (Anexos 5 e 6).

Em Portugal existem duas formas farmacêuticas para comercialização de albendazol, MSRM: comprimidos 400 mg e em suspensão oral 20 mg/ml (Anexo 5); e duas formas farmacêuticas para comercialização de mebendazol, MNSRM: em comprimidos 100mg e em suspensão oral 20mg/ml (Anexo 6).

Efetividade da dose única oral com albendazol ou mebendazol nas HTS

Vários estudos têm sido realizados com o propósito de avaliar a efetividade da dose única oral tanto de albendazol como de mebendazol. Em seguida apresentam-se alguns resultados obtidos de estudos que tiveram por base esses objetivos.

Em 2008, foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia de uma dose única oral de albendazol e mebendazol contra infeções por HTS. Os resultados obtidos revelaram que albendazol e mebendazol em dose única oral apresentaram elevadas taxas de cura contra *Ascaris lumbricoides* de 88% e 95%, respetivamente. Para a infeção por ancilostomídeos albendazol foi mais eficaz (72%) do que mebendazol (15%). O tratamento de *Trichuris trichiura* com doses orais únicas dos atuais anti-helmínticos é insatisfatório, albendazol 28% e mebendazol 36%⁵⁰. Num estudo posterior, em 2017, foi realizado um estudo que pretendia também avaliar a eficácia de medicamentos anti-helmínticos contra HTS em termos de taxas de cura e de redução de ovos. Dos fármacos estudados, todos foram altamente eficazes contra *Ascaris lumbricoides* e apenas albendazol mostrou boa eficácia contra a infeção por ancilostomíase (com uma taxa de cura de 79,5% e uma taxa de redução de ovos de 89,6%). Além disso, apesar de todos os fármacos apresentarem uma baixa eficácia contra *Trichuris trichiura*, mebendazol apresentou a maior taxa de cura de 42,1% e taxa de redução de ovos de 66,0%. Sendo ainda referido que as estimativas para

os anos de 1995 e 2015 mostraram reduções significativas na eficácia de albendazol contra *Trichuris trichiura*: em 2015, as taxas de redução de ovos caíram de 72,6% para 43,4% e as taxas de cura caíram de 38,6% para 16,4⁵¹. Numa revisão, foi verificado que uma dose única de 500 mg de mebendazol mostrou uma elevada taxa de cura contra *Ascaris lumbricoides* (92,6%) e uma redução substancial na contagem de ovos fecais para todos os tipos de HTS. No que respeita à taxa de redução de ovos para *Ascaris lumbricoides* foi de 97,9%, para *Trichuris trichiura* foi de 72,9% e para ancilostomídeos foi de 72,0%⁵². Além destes estudos, numa revisão sistemática foram relacionados os parâmetros farmacocinéticos de albendazol e do seu metabolito sulfóxido de albendazol com características como: a idade, o peso, o sexo, a dosagem, o estado de infeção. E ainda com o facto de os doentes terem ou não recebido uma refeição gordurosa antes do tratamento ou outros medicamentos em simultâneo com albendazol. O objetivo do estudo consistiu em determinar se haveria evidência da existência de uma extensa variação inter-individual na farmacocinética de albendazol, com possível impacto na eficácia do tratamento com albendazol após uma dose oral única. De facto, foi verificado que os resultados destacavam fatores sistematicamente associados à variação farmacocinética do sulfóxido de albendazol, incluindo a idade, a infeção parasitária existente e a receção de uma refeição com elevado teor em gordura. A idade estava significativamente associada à variação da disponibilidade sistémica de sulfóxido de albendazol e ao pico de concentração plasmática atingido, bem como à taxa de depuração, após um ajuste da variação da dosagem devido às diferenças de peso corporal entre crianças e adultos. A ingestão de uma refeição com gordura antes do tratamento foi associada a um aumento da disponibilidade sistémica de sulfóxido de albendazol. E ainda, a infeção parasitária foi associada a parâmetros farmacocinéticos alterados, com as populações infetadas a apresentarem características distintas das não infetadas⁵³.

Revisão bibliográfica dos efeitos da desparasitação dirigida a HTS nas comunidades

Foram analisadas referências bibliográficas correspondentes ao impacto da desparasitação nos grupos de risco definidos pela OMS, como as crianças e as grávidas (Tabela 2).

Tabela 2 Efeito da desparasitação na saúde das crianças e das grávidas.

Estudo/ano	Intervenção	Resultado	Ref
Crianças em idade pré-escolar			
"Effects of deworming on child and maternal health: a literature review and meta-analysis" / 2017	Estudar benefícios da desparasitação para possível inclusão enquanto intervenção no LiST (<i>software</i> que utiliza um modelo matemático para estimar o efeito das intervenções nos resultados de saúde materna e infantil).	Desparasitação não mostrou benefícios consistentes para os indicadores de mortalidade, anemia ou crescimento em crianças (< 5 anos) ou mulheres em idade fértil. Não foi recomendada a inclusão no modelo LiST (<i>software</i>).	[⁵⁴]
"Deworming in pre-school age children: A global empirical analysis of health outcomes" / 2018	Avaliar relação entre desparasitação em crianças em idade pré-escolar (1 e 4 anos) nos 6 meses anteriores, conforme relatado pela mãe, e os resultados de saúde, peso, altura e hemoglobina. Recurso a dados de Inquéritos Demográficos e de Saúde durante o período de 2005-2016.	Detetada associação entre a desparasitação e redução do atraso no crescimento, com provas adicionais de redução da anemia na África Subsariana. Relação entre desparasitação e melhoria do peso não foi encontrada. Apoio à	[⁵⁵]

		desparasitação de crianças em idade pré-escolar.	
<i>"Impact of Annual Albendazole versus Four-Monthly Test-and-Treat Approach of Intestinal Parasites on Children Growth: A Longitudinal Four-Arm Randomized Parallel Trial during Two Years of a Community Follow-Up in Bengo, Angola" / 2021</i>	Estudo longitudinal: avaliar efeito do tratamento de parasitas intestinais diagnosticados ao longo do tempo sobre o estado nutricional das crianças, e da administração de albendazol sem conhecer o estado da infeção.	Rastreio e tratamento de HTS vs. albendazol anual (ambas as estratégias fornecidas a nível individual ou familiar) durante dois anos, proporcionaram resultados semelhantes de crescimento nas crianças em idade pré-escolar.	[⁵⁶]
Crianças em idade escolar			
<i>"Monitoring the impact of a national school based deworming programme on soil-transmitted helminths in Kenya: the first three years, 2012 - 2014" / 2016</i>	Estudo do impacto da desparasitação em massa nas infeções por HTS.	Após duas rondas de desparasitação em massa, a prevalência global de HTS reduziu para 16,4% (ancilostomídeos: 2,3%; <i>A. lumbricoides</i> : 11,9%; e <i>T. trichiura</i> : 4,5%). No entanto, devido à transmissão contínua, podem ser necessárias estratégias adicionais para conseguir uma interrupção sustentada da transmissão.	[⁵⁷]
<i>"Mass deworming to improve developmental health and wellbeing of children in low-income and middle-income countries: a systematic review and network meta-analysis" / 2017</i>	Efeitos da desparasitação em massa para HTS sobre crescimento, rendimento escolar, cognição, frequência escolar, qualidade de vida e efeitos adversos em crianças de zonas endémicas de helmintíases.	Desparasitação em massa para HTS teve pouco efeito.	[⁵⁸]
<i>"Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis" / 2017</i>	Comparar efeito das estratégias de administração de anti-helmínticos em massa com as direcionadas (apenas em crianças) na prevalência de HTS em crianças em idade escolar.	Desparasitação em massa conduziu a maior redução da prevalência em crianças do que a desparasitação direcionada (ancilostomíase ou <i>Ascaris lumbricoides</i>). A expansão dos programas de desparasitação a toda a comunidade poderá reduzir a prevalência de HTS no grupo de alto risco de crianças em idade escolar. Estes resultados apoiam os recentes apelos à reavaliação das diretrizes globais de controlo de HTS.	[⁵⁹]
<i>"Spatiotemporal distribution and population at risk of soil-transmitted helminth infections following an eight-year school-based deworming programme in Burundi, 2007-2014" / 2017</i>	Quantificar o impacto de um programa de desparasitação em massa de 8 anos (de 2007 a 2014) na distribuição espaço-temporal da prevalência de infeções por HTS e estimar o número de crianças em idade escolar infetadas por HTS no Burundi.	O grau de agrupamento espacial das infeções por HTS diminuiu entre 2008 e 2011. Em 2014, os agrupamentos geográficos de todas as infeções por HTS reapareceram. O número previsto de crianças infetadas com qualquer espécie de HTS diminuiu substancialmente entre 2007 e 2011, mas em 2014 houve um aumento no	[⁶⁰]

		número previsto de crianças infetadas com <i>A. lumbricoides</i> e <i>T. trichiura</i> .	
<i>"Soil-transmitted helminth infection, loss of education and cognitive impairment in school-aged children: A systematic review and meta-analysis" / 2018</i>	Reavaliar hipótese de que a infecção por HTS está associada ao défice cognitivo e à perda de escolaridade, utilizando dados de todos os estudos epidemiológicos primários publicados entre 1992 e 2016.	Fornecimento de apoio empírico para benefício cognitivo e educacional da desparasitação.	[⁶¹]
<i>"Mass deworming for improving health and cognition of children in endemic helminth areas: A systematic review and individual participant data network meta-analysis" / 2019</i>	Explorar efeitos de diferentes tipos e frequências de fármacos desparasitantes sobre a anemia, a cognição e o crescimento, através de potenciais modificadores de efeito.	Reforço do argumento contra a desparasitação em massa ao nível populacional, encontrando pouco efeito no estado nutricional ou na cognição. No entanto, as crianças com infeções de maior intensidade poderão beneficiar mais.	[⁶²]
<i>"Public health deworming programmes for soil-transmitted helminths in children living in endemic areas" / 2019</i>	Resumir efeitos dos programas de saúde pública para tratar regularmente todas as crianças com fármacos desparasitantes no crescimento infantil, na hemoglobina, na cognição, na frequência escolar, no desempenho escolar, na aptidão física e na mortalidade.	Os programas de saúde pública para tratar regularmente todas as crianças com medicamentos desparasitantes não parecem melhorar a altura, a hemoglobina, a cognição, o desempenho escolar ou a mortalidade.	[⁶³]
<i>"Soil-transmitted helminth infection in school age children in Sierra Leone after a decade of preventive chemotherapy interventions" / 2019</i>	Determinar prevalência e intensidade das infeções por HTS entre as crianças em idade escolar após uma década de campanhas de desparasitação.	Prevalência de infeções por HTS diminuiu em 2016, comparativamente a 2008: <i>Ascaris lumbricoides</i> 4,4% versus 6,6%, <i>Trichuris trichiura</i> 0,7% versus 1,8%, ancilostomíase 14,9% versus 38,5%, e qualquer HTS 18,3% versus 48,3%, respetivamente.	[⁶⁴]
<i>"Impact of a 5-Year Mass Drug Administration Programme for Soil-Transmitted Helminthiases on the Spatial Distribution of Childhood Anaemia in Burundi from 2007 to 2011" / 2022</i>	Descrição do impacto espaço-temporal a longo prazo de um programa de desparasitação em massa contra HTS de 5 anos (2007-2011) sobre a prevalência da anemia e a gravidade da anemia em crianças em idade escolar no Burundi.	Número total de crianças anémicas previstas diminuiu de 443 657 (2008) para 232 304 (2011), com um ressurgimento após a interrupção do programa em 2010 (para 480 605). Recomenda-se que os programas de desparasitação em massa dirigidos a HTS sejam complementados com intervenções específicas para a anemia.	[⁶⁵]
<i>"Interventions for Neglected Tropical Diseases Among Children and Adolescents: A Meta-analysis" / 2022</i>	Avaliar eficácia das intervenções, incluindo a desparasitação em massa, água, saneamento e higiene (WASH), controlo de vetores, educação para a saúde e suplementação de micronutrientes, para as doenças tropicais negligenciadas entre crianças e adolescentes.	Desparasitação em massa poderá reduzir a prevalência de <i>Ascaris</i> , <i>Trichuris</i> e ancilostomídeos em 58%, 36% e 57%, respetivamente. Efeito da educação para a saúde, WASH e suplementação de ferro na prevalência de HTS, foi inconclusivo.	[⁶⁶]
<i>"Understanding factors responsible for the slow decline of soil-transmitted helminthiasis following seven rounds of annual mass drug</i>	Determinar fatores associados ao lento declínio da prevalência e da intensidade de HTS entre as crianças em idade escolar que participam no programa de desparasitação escolar.	Prevalência moderada de HTS e intensidade média apesar de sete rondas de desparasitação em massa anuais repetidas. O estudo recomenda uma criação de consciencialização renovada	[⁶⁷]

administration (2012-2018) among school children in endemic counties of Kenya: A mixed method study" / 2023		sobre WASH e tratamento à escala da comunidade.	
Grávidas			
"Mass deworming for soil-transmitted helminths and schistosomiasis among pregnant women: A systematic review and individual participant data meta-analysis" / 2019	Explorar se: efeito da desparasitação em massa durante a gravidez variava com as características individuais (estado nutricional, anemia), intensidade da infeção (avaliada pela contagem de ovos), estado da infeção (incluindo espécies de vermes), estado socioeconómico, condições de saneamento e co-intervenções.	Desparasitação em massa durante a gravidez está associada à redução da anemia (em 23%), sem evidência de impacto em quaisquer outros resultados maternos ou da gravidez. No entanto, os resultados carecem de uma interpretação com cautela devido ao pequeno tamanho das amostras, sendo a qualidade da evidência classificada como moderada.	[⁶⁸]
"Systematic review of exposure to albendazole or mebendazole during pregnancy and effects on maternal and child outcomes, with particular reference to exposure in the first trimester" / 2019	Avaliar evidência publicada até 1 de julho de 2018 sobre a associação entre a exposição a albendazol ou mebendazol e os resultados em mulheres grávidas (incluindo o primeiro trimestre de gravidez) e nos seus filhos.	Entre os estudos observacionais que incluíram mulheres no primeiro trimestre de gravidez, cinco compararam os resultados entre mulheres expostas no primeiro trimestre e mulheres que não foram expostas. Nenhum relatou taxas mais elevadas de efeitos adversos no nascimento no grupo exposto. Concluindo que é improvável que a exposição inadvertida a albendazol ou a mebendazol no primeiro trimestre acarrete um risco adicional nos efeitos adversos durante o parto.	[⁶⁹]
"Maternal Hookworm Infection and Its Effects on Maternal Health: A Systematic Review and Meta-Analysis" / 2020	Avaliar impacto da ancilostomíase durante a gravidez nos resultados maternos e infantis.	A infeção por ancilostomídeos durante a gravidez está associada a níveis baixos de hemoglobina em mulheres grávidas, antes da implementação de protocolos de desparasitação em massa. Os resultados destacam a urgência de implementar as novas recomendações da OMS de 2017-2018 dirigidas a mulheres grávidas após o primeiro trimestre, em regiões onde a prevalência de ancilostomíase é $\geq 20\%$ e a prevalência de anemia é $> 40\%$ entre as mulheres grávidas. No entanto, foram incluídos estudos afetados pela recomendação de 2002 da OMS para tratar a ancilostomíase durante a gravidez, e ainda não os afetados pelas recomendações de 2017-2018 da OMS dirigida a mulheres grávidas em áreas endémicas.	[⁴³]

Conclusão

Este tema consistiu na realização de uma revisão bibliográfica que permitisse concluir acerca da efetividade da intervenção farmacológica na desparasitação por rotina em crianças e grávidas, face aos frequentes pedidos de aconselhamento dos utentes da farmácia. Face ao reduzido número de estudo conduzidos em países europeus, dada a sua baixa prevalência nestas geografias, recorreu-se à literatura disponível acerca de países endémicos. De notar que as recomendações da OMS se dirigem primariamente aos países endémicos.

Para avaliar a efetividade da desparasitação em massa nas crianças em idade escolar, vários estudos têm vindo a analisar a prevalência das infeções por HTS, antes e após a implementação da desparasitação. Todos os estudos analisados referiram uma diminuição na prevalência nesse grupo de risco definido pela OMS. No entanto, há a ressalva, num estudo recente, de que existem fatores que estão a contribuir para que a prevalência tenha uma diminuição menor do que a esperada. Os fatores citados incluíam a localização geográfica, a falta de medidas de higiene pessoal (como a lavagem das mãos após defecar), a fraca qualidade do saneamento e da água (tanto na escola como no agregado familiar) e a não inclusão do resto dos membros da comunidade no programa de desparasitação. Seria, portanto, necessário implementar medidas de educação para a saúde tais como rotinas de higiene, de melhoria nas condições de saneamento e de aumento da abrangência da desparasitação a toda a comunidade para que a prevalência das infeções por HTS nas crianças em idade escolar diminua, especialmente em zonas endémicas. Ainda no grupo das crianças em idade escolar, os estudos que avaliaram o impacto da desparasitação em parâmetros como a altura, a hemoglobina, a cognição, o desempenho escolar ou a mortalidade como forma de avaliar a efetividade da intervenção mostraram resultados contraditórios. Alguns estudos afirmam ser necessária a revisão das orientações da OMS, dado que a desparasitação em massa não estaria a proporcionar melhorias nos parâmetros medidos.

Relativamente às crianças em idade pré-escolar, a revisão bibliográfica mostrou a existência de estudos com conclusões díspares. Por um lado, certos estudos reportam que não foram encontrados benefícios consistentes nos indicadores de mortalidade, anemia ou crescimento em crianças em idade pré-escolar. Por outro lado, apesar de ter sido detetada uma associação entre a desparasitação e a redução do atraso no crescimento em crianças em idade pré-escolar, não parece ter sido encontrada uma relação evidente entre a desparasitação e a melhoria do peso. Ainda assim, tomando as referências no seu conjunto, para existir um apoio à desparasitação de crianças em idade pré-escolar.

No caso das grávidas, a infeção por ancilostomídeos durante a gravidez está associada a níveis baixos de hemoglobina. Na literatura analisada, encontrou-se evidência moderada de que, após a implementação de protocolos de desparasitação em massa, se observa uma redução da anemia nestas situações. No entanto, não se encontraram evidências de impacto em quaisquer outros resultados maternos/da gravidez, tais como características individuais (estado nutricional, anemia), intensidade da infeção (contagem de ovos), estado da infeção, estado socioeconómico, condições de saneamento e co-intervenções. Estes resultados estão em concordância com as orientações da OMS dirigidas à desparasitação das comunidades que apontam no sentido de o tratamento ser

seguro e eficaz durante a gravidez (após o primeiro trimestre), contribuindo para a redução da morbilidade.

Perspetivas futuras e o contexto português da farmácia comunitária

Considerando as orientações da DGS e da OMS, Portugal não faz parte dos países onde se justifica a implementação da desparasitação nos grupos de risco, não estando recomendada a prescrição preventiva de anti-helmínticos. No entanto, considerando o contexto atual, nomeadamente as viagens internacionais, os fluxos migratórios e os contextos de guerra, ressalva-se a importância da realização de estudos em massa para determinar se há evidência de que determinadas zonas em Portugal apresentam prevalência de qualquer infeção por HTS igual ou superior a 20%.

De uma forma geral, face à moderada vantagem em fazer desparasitação por rotina, será de considerar um aconselhamento mais personalizado aos utentes que solicitam desparasitantes por rotina, ponderando-se eventuais fatores de risco (por exemplo, viagens a países endémicos), a relação risco-benefício e a melhor forma de implementar a terapia a nível familiar e veterinário, se aplicável.

Tema 2 - Suplementação com crómio na gestão da saciedade

Ao balcão da farmácia onde o estágio curricular se realizou, foi esporadicamente solicitada suplementação da dieta alimentar com crómio (Cr) com a finalidade de controlar o apetite e, assim, se atingir uma redução de peso corporal. Este trabalho pretendeu resumir a prova científica de segurança e eficácia que daria sustento ao aconselhamento farmacêutico. Para isso, fez-se inicialmente a introdução da fisiopatologia da compulsão alimentar enquanto distúrbio complexo, envolvendo fatores ligados à neurologia, endocrinologia e metabolismo. Em seguida, apresentou-se o elemento químico Cr e suas formulações, realizando-se uma breve cronologia sobre a sua relevância no contexto alimentar, incluindo a opinião da autoridade europeia na matéria. Concretizando o objetivo deste trabalho, apresentaram-se depois as mais recentes e sustentadas provas científicas (nomeadamente estudos clínicos com meta-análise e semelhantes) dos efeitos da suplementação com Cr (em várias formas e regimes) no peso corporal e em certos fatores psicológicos e metabólicos subjacentes ao peso corporal anormal (por exemplo, apetite, resistência à insulina). Em paralelo, referiram-se as teorias atuais que procuram explicar os efeitos observados dos suplementos com Cr sobre o peso corporal ao nível molecular, celular e sistémico. Adicionalmente, mencionaram-se as considerações de segurança no uso de suplementos com Cr em populações saudáveis e outros riscos associados.

Fisiopatologia da compulsão alimentar

A relação entre o desejo por hidratos de carbono, as perturbações emocionais e a obesidade está descrita enquanto síndrome da avidez por hidratos de carbono⁷⁰. Esta é definida como uma perturbação alimentar e de humor caracterizada por um desejo irresistível de consumir doces ou alimentos ricos em amido em resposta a estados de humor negativos (critérios listados no Anexo 8)⁷⁰. Uma revisão bibliográfica de 2014 compilou as principais hipóteses neurobiológicas que explicam o desejo por hidratos de carbono e relacionou o desejo por hidratos de carbono com outros fenómenos, como a alimentação emocional e a obesidade. As principais hipóteses neurobiológicas podem ser agrupadas em cinco áreas principais: o sistema serotoninérgico, a palatabilidade e a resposta hedónica, o sistema motivacional, os sistemas de resposta ao *stress* e a interação gene-ambiente (Anexo 8)⁷⁰. Os autores do referido estudo defendem que os modelos que integram o sistema motivacional com os estudos da palatabilidade e da resposta hedónica são os que melhor explicam o desejo por hidratos de carbono e os fenómenos de dependência relacionados.

O transtorno da compulsão alimentar é o diagnóstico mais comum de perturbação alimentar e está associado a um maior risco de excesso de peso ou obesidade e é acompanhado por complicações médicas associadas, incluindo diabetes e risco cardiovascular⁷¹. Nestes casos, o principal objetivo do tratamento é a cessação da compulsão alimentar, enquanto um objetivo secundário do tratamento é a perda de peso. Num estudo de 2017, foram apresentados estudos relativamente à comorbidade ao transtorno da compulsão alimentar. Dados epidemiológicos transversais sugerem que a perturbação poderá estar associada a obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemias, perturbações no sono e dor. Dados epidemiológicos prospetivos sugerem que a perturbação pode estar associada à diabetes *mellitus* tipo 2 e à síndrome metabólica. O comportamento de compulsão alimentar também está associado a asma, a perturbações

gastrointestinais, e, no caso feminino, a disfunção menstrual, complicações na gravidez, hipertensão intracraniana e a síndrome dos ovários poliquísticos.

A síndrome pré-menstrual é uma perturbação do comportamento caracterizada por depressão, letargia, irritabilidade, confusão, perturbações do sono e aumento do apetite durante uma ou duas semanas antes da menstruação⁷². Tal como acontece na síndrome da avidez por hidratos de carbono, na síndrome pré-menstrual é relatada uma melhoria significativa da disforia após o consumo de uma refeição rica em hidratos de carbono e pobre em proteínas⁷². Na perturbação afetiva sazonal, os indivíduos apresentam apetite excessivo por hidratos de carbono e consequente aumento de peso, em associação com os episódios de depressão. Determinado por testes psicológicos padronizados de humor, após uma refeição com hidratos de carbono, mas não com proteínas, os doentes apresentavam melhorias no humor⁷².

O papel da suplementação com crómio na saúde humana

Dos compostos Cr existentes, a forma Cr trivalente (Cr^{3+}) é a mais estável num sistema biológico. O Cr é absorvido no intestino delgado e circula pelos sistemas orgânicos ligado à transferrina e à albumina⁷³. Está presente em pequena quantidade em alguns alimentos (< 2 microgramas por porção) como: frutas (sumo de uva e laranjas), brócolos, batatas, leguminosas (feijões e ervilhas), frutos secos (nozes), sementes, soja, cereais integrais e carne (vaca e peru)⁷⁴. O aumento da necessidade de Cr em conjunto com a diminuição da sua disponibilidade pode ser observado em situações de traumatismo, infeção, cirurgia, desnutrição ou queimaduras⁷³. O efeito da suplementação com Cr foi documentado em 1977 quando foi observado que um doente submetido a nutrição parentérica total desenvolveu sintomas graves de hiperglicemia sem resposta à administração de insulina⁷³. Após adicionar cloreto de crómio (200 mg de Cr) à nutrição parentérica total durante 21 dias, foi verificado que os níveis de glicémia do doente normalizaram⁷⁴. Após este evento, em 1980 a Associação Médica Americana recomendou a suplementação com Cr em soluções de nutrição parentérica⁷³. A comercialização de suplementos alimentares contendo Cr na sua composição tem sido potenciada como forma de manutenção do metabolismo adequado de hidratos de carbono e lípidos, regulação da redução da ingestão de hidratos de carbono e do apetite, prevenção da resistência à insulina e da intolerância à glicose, regulação da composição corporal (redução da massa gorda e o aumento da massa magra), construção corporal ideal para atletas, perda de peso, tratamento da depressão atípica, prevenção da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2⁷⁵. De facto, existem várias formulações disponíveis comercialmente para a suplementação de Cr (Anexo 8), como é o caso de: Cr^{3+} na levedura de cerveja; cloreto de crómio e picolinato de crómio (sal obtido a partir do cloreto de crómio)⁷⁴. No entanto, alguns relatos de casos clínicos são comentados como “episódicos”⁷⁵. De facto, a falta de um biomarcador relativo ao estado nutricional do Cr é uma limitação na caracterização da deficiência de Cr em seres humanos. Além disso, não foi possível obter um composto funcional quimicamente definido que esteja em conformidade com o papel fisiológico proposto para o Cr^{76} .

Atualmente não existe consenso relativamente à essencialidade do Cr alimentar⁷⁷. Para fornecer provas para este debate, num estudo de 2020, foram avaliados os níveis sanguíneos de Cr e suas associações com doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* e depressão. Os resultados

permitiram verificar que a prevalência de níveis baixos de Cr sanguíneo tendeu a ser mais elevada entre os indivíduos com doenças cardiovasculares (47,4-47,6%) e com diabetes *mellitus* (50,0-51,6%)⁷⁷. Em 2014, o Painel dos Produtos Dietéticos, Nutrição e Alergias da EFSA considerou as provas para a fixação de valores de referência dietéticos para o Cr⁷⁸. Foi observado que não existem provas convincentes do papel do Cr no metabolismo e na fisiologia humanos. O Painel observa igualmente que não existiam provas de que a população geral fosse deficiente em Cr ou que tivesse defeitos metabólicos sensíveis ao Cr³⁺. Por conseguinte, não existiam provas de que o Cr fosse um oligoelemento essencial⁷⁸. Além disso, o Painel considera que não seria possível tirar conclusões de estudos de suplementação realizados principalmente em indivíduos com tolerância à glicose diminuída ou dislipidemia, no que diz respeito a um efeito da ingestão total de Cr na dieta sobre o metabolismo da glicose ou dos lípidos em populações saudáveis⁷⁸. Posto isto, o objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a pertinência de algumas alegações presentes em suplementos alimentares com Cr na sua composição, face à bibliografia disponível até ao momento atual. Em particular a redução da ingestão de hidratos de carbono e do apetite, prevenção da resistência à insulina e da intolerância à glicose, tratamento da depressão atípica enquanto antidepressivo, prevenção da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2 e perda de peso.

Teorias explicativas da ação do crómio no controlo do peso e fatores associados

A suplementação com Cr para controlo de peso e fatores associados (por exemplo, apetite e resistência à insulina) fundamentou-se inicialmente em reportes episódicos de casos clínicos com desfecho favorável. Por esse motivo, e face à insuficiência do estudo mecanísticos acerca da ação do Cr no controlo do peso, aborda-se esta secção como uma resenha das teorias atuais que melhor integram a evidência disponível ao nível molecular, celular e sistémico.

Ponto prévio: relação entre distúrbios do apetite e a diabetes mellitus tipo 2

1. Péptidos anorexigénios como a insulina, a leptina e o neurotransmissor serotonina partilham vias de sinalização envolvidas na ingestão de alimentos, em particular o substrato do recetor da insulina, a via da fosfatidilinositol-3-quinase. O diálogo de neurotransmissores e péptidos através desta via de sinalização é potencialmente de grande importância na fisiopatologia do cérebro em geral e especificamente na regulação do comportamento alimentar⁷⁹.
2. A combinação da função defeituosa das células beta pancreáticas e da resistência à insulina, não só nos tecidos-alvo clássicos da insulina, mas em todos os tecidos, contribui para o aparecimento da doença. A deficiência da sinalização cerebral da insulina, um elo que liga a obesidade à diabetes, pode estar relacionada quer com fatores genéticos, quer com fatores ambientais, como o *stress*, a alimentação excessiva ou insuficiente e a dietas desequilibradas⁷⁹.

Teorias explicativas da influência do crómio na resistência à insulina

1. O oligopeptídeo cromodulina foi apontado como a chave para a compreensão do papel do Cr a nível molecular, uma vez que se verificou que cromodulina se liga ao recetor de insulina ativado, estimulando a sua atividade cinase⁸⁰. O Cr contribui para aumentar a sensibilidade à insulina, tendo benefícios para a saúde no que diz respeito à diabetes *mellitus* tipo 2 e ao desempenho cardiovascular devido ao papel no metabolismo lipídico⁷⁴. O Cr é capaz de aumentar a

transdução do sinal da insulina estimulada pela própria insulina, afetando as moléculas que atuam a jusante do recetor de insulina⁷⁴.

2. O efeito benéfico do Cr no *stress* oxidativo e na inflamação enquanto regulador está descrito como um efeito do Cr na proteína quinase ativada por AMP⁷⁴. A proteína quinase ativada por AMP é uma treonina-serina quinase que surgiu e chamou a atenção pelo seu efeito regulador na homeostase energética das células. A regulação da via biológica mTOR - S6K1 através da proteína quinase ativada por AMP afetará a sensibilidade à insulina, alterando a fosforilação e a quantidade de substrato do recetor da insulina. Estas modificações podem alterar a sinalização da insulina e os efeitos transcricionais e metabólicos da insulina⁷⁴.

Teorias explicativas da influência do crômio nas perturbações emocionais

1. Recetores de insulina cérebro: A depressão poderá estar associada à resistência à insulina, devido à produção excessiva de cortisol, sendo sugerido que os diabéticos correm um risco acrescido de sofrer depressão⁸¹. A insulina melhora a atividade serotoninérgica ao aumentar o transporte de triptofano na barreira hematoencefálica. Uma vez que se acredita que a atividade monoaminérgica deficiente nas principais vias cerebrais desempenha um papel etiológico da depressão, as intervenções que promovem uma atividade insulínica eficaz, tanto a nível central como periférico, podem ser terapêuticamente benéficas nesta doença⁸².
2. O Cr melhora a sensibilidade à insulina no hipotálamo, o que melhora a função hipotalâmica ao aumentar a utilização da glicose, levando secundariamente a um aumento da síntese de serotonina, norepinefrina e melatonina⁸².
3. O Cr pode melhorar a função da serotonina e da dopamina ao afetarem a via monoaminérgica, sendo útil no tratamento de processos neuro-comportamentais como a depressão e comorbilidades⁷⁴.
4. Efeitos do Cr na disponibilidade plasmática de triptofano e na função cerebral da serotonina em modelos humanos e animais⁸³. O Cr reduziu a resposta do cortisol ao desafio com 5-hidroxitriptofano. Assim, o Cr pode modificar a função da serotonina do cérebro em humanos e animais, talvez alterando a sensibilidade dos recetores de serotonina 2A centrais⁸³.
5. Os resultados indicaram falta de afinidade para os recetores $\beta 1$ e $\alpha 1$ e para o transportador de serotonina, além de uma afinidade muito fraca para o recetor de serotonina 1A. A análise da densidade dos recetores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos indicou a ausência de quaisquer efeitos adaptativos após 14 dias de administração de Cr³⁺ ⁸⁴.

Revisão bibliográfica da experiência clínica no uso de suplementação com crômio

Nas Tabelas 3, 4 e 5 resumiram-se as mais recentes e sustentadas provas científicas, nomeadamente estudos clínicos com meta-análise e semelhantes relativos aos efeitos da suplementação com Cr (em várias formas e regimes) no humor (Tabela 3), na diabetes *mellitus* tipo 2 (Tabela 4) e no peso corporal (Tabela 5).

Tabela 3 Interferência da suplementação com crômio no humor. Os estudos são apresentados por ordem crescente do ano de publicação.

Estudo/Ano	Objetivo	Resultado/Conclusão	Ref
<i>"Chromium potentiation of antidepressant pharmacotherapy for dysthymic disorder in 5 patients"/ Clinical Trial / 1999</i>	Picolinato de crômio/ polinicotinato de crômio no tratamento da perturbação distímica refratária aos antidepressivos.	O Cr pode potenciar a farmacoterapia antidepressiva na perturbação distímica.	[⁸⁵]
<i>"Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial" / Clinical Trial / 2003</i>	15 doentes com depressão atípica recebem 600 µg de picolinato de crômio (8 semanas).	Picolinato de crômio apresenta efeitos antidepressivos promissores na depressão atípica.	[⁸⁶]
<i>"A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving"/ Clinical Trial / 2005</i>	113 doentes com depressão atípica e com excesso de peso/obesidade receberam 600 µg/dia de Cr (picolinato de crômio, 8 semanas).	Principal efeito do Cr foi sobre o desejo por hidratos de carbono e a regulação do apetite em doentes deprimidos.	[⁸⁷]
<i>"Chromium supplementation for menstrual cycle-related mood symptoms"/ Randomized Controlled Trial / 2013</i>	Avaliar efeitos da suplementação com Cr a curto prazo no humor e nos sintomas físicos relacionados com o ciclo menstrual.	Cr útil enquanto monoterapia (400 µg/dia de picolinato de crômio) ou terapia adjuvante (a sertralina) se sintomas relacionados com o ciclo menstrual.	[⁸⁸]

Na Tabela 3 explicitam-se os resultados de quatro estudos científicos relativos aos efeitos da suplementação com Cr no humor. No geral, estes estudos procuraram correlacionar a toma de suplementos com Cr com melhores prognósticos no tratamento da depressão atípica e da distímia (humor cronicamente depressivo), nomeadamente avaliando a melhoria do humor e a redução da avidez por alimentos. No estudo de 1999 (ensaio clínico), as observações sugerem que o Cr poderá potenciar a farmacoterapia antidepressiva na perturbação distímica, no entanto o número de pacientes incluídos no estudo foi muito reduzido (evidência com grau de certeza baixo)⁸⁵. No estudo de 2003 (ensaio clínico), apesar dos resultados apontarem para que o Cr apresente efeitos antidepressivos em casos de depressão atípica, o mecanismo de ação não foi definido e o número de indivíduos incluídos no estudo foi reduzido (evidência com grau de certeza baixo)⁸⁶. Os resultados obtidos no estudo de 2005 (ensaio clínico) sugerem que uma dose de 600 µg/dia de Cr pode ser benéfico para os doentes com depressão atípica que também têm avidez por hidratos de carbono, uma vez que o principal efeito do Cr foi sobre o desejo por hidratos de carbono e na regulação do apetite (evidência com grau de certeza baixo a moderado)⁸⁷. No estudo de 2013 (estudo clínico controlado randomizado) foi descrita melhoria no humor e de sintomas relacionados com o ciclo menstrual (tais como dores de cabeça e avidez por alimentos), com o uso de Cr tanto em monoterapia como em terapia adjuvante. As principais limitações deste estudo incluem um possível viés de seleção na série de casos e o tamanho pequeno da amostra (evidência com grau de certeza baixo)⁸⁸. Posto isto, apesar dos estudos apontarem tanto para uma melhoria do humor como para a regulação do apetite em casos de depressão, são necessários mais estudos para validar essa interpretação, dado o baixo grau de certeza dos ensaios clínicos encontrados.

Tabela 4 Impacto da suplementação com crómio na diabetes mellitus tipo 2. Os estudos são apresentados por ordem decrescente do ano de publicação.

Estudo/Ano	Objetivo	Resultado/Conclusão	Ref
<i>“Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials”</i> / 2023	Avaliar efeitos de suplementos no controlo glicémico e no metabolismo lipídico na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Suplementos com Cr são os mais eficazes na redução dos níveis de glicemia em jejum e no modelo de homeostase da resistência à insulina.	[⁸⁹]
<i>“Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis”</i> / 2022	Avaliar efeito: suplementação com Cr (≥ 8 semanas) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Diferenças entre grupo experimental e grupo controlo apenas na hemoglobina glicada.	[⁹⁰]
<i>“A Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes mellitus: A systematic review”</i> / 2021	Avaliar efeito: suplementação com Cr nos índices de <i>stress</i> oxidativo na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Redução do <i>stress</i> oxidativo na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	[⁹¹]
<i>“Effects of Chromium Picolinate Supplementation on Cardiometabolic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial”</i> / 2020	Avaliar efeito: suplementação com picolinato de crómio (400 µg/dia, 8 semanas) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Nenhuma mudança significativa na glicemia em jejum. Efeitos benéficos, mas modestos no modelo de resistência à insulina.	[⁹²]
<i>“[Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials]”</i> / 2016	Avaliar efeito: suplementação com Cr (de 42 a 1000 µg/dia) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (duração 30 a 120 dias).	Efeitos favoráveis no controlo glicémico em doentes com diabetes.	[⁹³]
<i>“Effect of chromium supplementation on glycated haemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus”</i> / 2015	Avaliar efeito: suplementação com Cr na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2; glucose plasmática em jejum e hemoglobina glicada.	Benefícios marginais na redução dos níveis de glicémia em jejum vs. placebo, mas sem qualquer efeito na hemoglobina glicada.	[⁹⁴]
<i>“Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study”</i> / 2015	Avaliar efeito: suplementação com picolinato de crómio (600 µg/dia) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Efeito benéfico no controlo da glicemia na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 mal controlado (glicémia em jejum e hemoglobina glicada).	[⁹⁵]
<i>“Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes”</i> / 2014	Avaliar efeito no perfil metabólico e a segurança da suplementação com Cr (≥ 200 µg/dia) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Efeitos favoráveis no controlo glicémico em doentes com diabetes.	[⁹⁶]
<i>“Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose”</i> / 2013	Recurso a medida de efeito alternativa para avaliar diferença na suplementação com Cr em diabéticos e em não diabéticos.	Sem efeito significativo em diabéticos ou não diabéticos.	[⁹⁷]
<i>“Effects of chromium brewer’s yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients”</i> / Randomized Controlled Trial / 2011	Avaliar eficácia: suplementação levedura de cerveja (500 µg Cr/dia, 8 semanas) na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	Fraco potencial hipoglicémico.	[⁹⁸]

Na Tabela 4 explicitam-se os resultados de dez artigos científicos relativos aos efeitos da suplementação com Cr na diabetes *mellitus* tipo 2. No geral, estes estudos procuram correlacionar a toma de suplementos com Cr com melhorias em parâmetros tais como a glicémia em jejum e a hemoglobina glicada. No estudo de 2023 (revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos controlados randomizados), determinou-se que os suplementos com Cr são os mais eficazes (comparativamente à vitamina E, à vitamina K, ao vanádio e à niacina) na redução dos níveis de glicemia em jejum e no modelo de avaliação da resistência à insulina (evidência com grau de certeza baixo a muito baixo)⁸⁹. No estudo de 2022 (revisão sistemática e meta-análise) que incluiu dez estudos clínicos controlados randomizados, conclui-se que o uso de suplementos com Cr pode reduzir a hemoglobina glicada na diabetes *mellitus* tipo 2, uma vez que o valor da hemoglobina glicada no grupo do suplemento do Cr foi inferior ao do grupo controlo com placebo, cuja diferença foi estatisticamente significativa. No entanto, os resultados da suplementação com Cr não mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na redução da glicemia em jejum na diabetes *mellitus* tipo 2 (evidência com grau de certeza moderado a forte)⁹⁰. No estudo de 2016 (meta-análise de estudos clínicos controlados randomizados) foram revistos treze ensaios clínicos, cuja análise sugere efeitos favoráveis da suplementação com Cr na glicémia em jejum em casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (evidência com grau de certeza baixo a moderado)⁹³. No estudo de 2015 (revisão sistemática e meta-análise) que reviu catorze ensaios clínicos, a suplementação com levedura de cerveja proporcionou uma diminuição estatisticamente significativa na redução da glicémia em jejum na diabetes *mellitus* tipo 2, mas não teve qualquer efeito na hemoglobina glicada (em comparação ao placebo). Neste mesmo estudo, os suplementos com Cr sob a forma de cloreto de Cr ou picolinato de crómio não mostraram qualquer efeito na glicémia em jejum, nem na hemoglobina glicada (evidência com grau de certeza moderado a forte)⁹⁴. No estudo de 2014 (revisão sistemática e meta-análise) foram revistos vinte e dois estudos clínicos que avaliaram a suplementação com Cr. Nessa revisão, concluiu-se que a suplementação com Cr se relacionava com a melhoria significativa nos valores de glicémia em jejum (≥ 3 semanas) e nos valores de hemoglobina glicada (≥ 8 semanas) (evidência com grau de certeza moderado)⁹⁶. No estudo de 2013 (meta-análise) que reviu dezasseis estudos clínicos, a análise indicou que não houve um efeito significativo da suplementação com Cr, tanto em diabéticos como em não diabéticos (evidência com grau de certeza moderado a forte)⁹⁷. Na revisão sistemática de 2021, em que se procurou avaliar o efeito da suplementação com Cr nos índices de stress oxidativo na diabetes *mellitus* tipo 2. Nesta análise sistemática apurou-se que a suplementação com Cr aumentaria significativamente a atividade de enzimas antioxidantes, melhoraria os níveis dos índices antioxidantes e conduziria à redução dos índices de stress oxidativo (evidência com grau de certeza fraco a moderado)⁹¹. Considerando os estudos de 2020, 2015 e 2011 (estudos clínicos controlados randomizados), é de notar que o aumento de dose de Cr (de 400 até 600 µg/dia) estará associado a uma melhoria no controlo da glicémia e na hemoglobina, com a dose de 600 µg/dia com melhor potencial regulador (evidência com grau de certeza fraco a moderado)^{92,95,98}. Por conseguinte, apesar da bibliografia referida apresentar conclusões díspares, de uma forma geral, os estudos analisados sustentam que a suplementação com Cr poderá ser útil no controlo glicémico em casos de diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabela 5 Influência da suplementação com crômio no peso corporal. Os estudos são apresentados por ordem decrescente do ano de publicação.

Estudo/Ano	Objetivo	Resultado/Conclusão	Ref
<i>"The safety and effectiveness of commonly marketed natural supplements for weight loss in populations with obesity: A critical review of the literature from 2006 to 2016"</i> / 2020	Avaliar eficácia e segurança: suplementos para perda de peso em indivíduos com obesidade.	Suplementos não contribuíram para perda de peso significativa, em alguns casos pode prejudicar (incluindo picolinato de crômio).	[⁹⁹]
<i>"A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity"</i> / 2019	Avaliar eficácia: suplementação com Cr em indivíduos com excesso de peso/obesidade.	Melhorias significativas na perda de peso e na percentagem de gordura corporal (durações de estudo ≤ 12 semanas; doses ≤ 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$). Mas, relevância clínica permanece incerta.	[¹⁰⁰]
<i>"Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review"</i> / 2018	Avaliar eficácia: suplementação na gestão do peso e da composição corporal.	Picolinato de crômio melhorou a composição corporal através da manutenção da massa magra corporal.	[¹⁰¹]
<i>"Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials"</i> / 2013	Avaliar eficácia: suplementação com Cr em indivíduos com excesso de peso ou obesidade.	Redução estatisticamente significativa no peso corporal. Mas magnitude do efeito é pequena e relevância clínica é incerta.	[¹⁰²]
<i>"Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults"</i> / Review / 2013	Avaliar efeitos: suplementação com picolinato de crômio em pessoas com sobrepeso/ obesidade.	Doses (200 μg , 400 μg , 500 μg , 1000 μg) com relevância clínica discutível após 12 a 16 semanas.	[¹⁰³]
<i>"A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) study"</i> / 2013	Avaliar: uso do Cr no tratamento da perturbação da compulsão alimentar (1000 μg Cr/dia ou 600 μg Cr/dia, picolinato de crômio).	Reduções numéricas, mas não significativas, na frequência da compulsão alimentar, no peso e nos sintomas de depressão nos indivíduos tratados, embora o poder estatístico fosse limitado neste ensaio-piloto.	[¹⁰⁴]
<i>"A pilot study of chromium picolinate for weight loss"</i> / Randomized Controlled Trial / 2010	Avaliar efeito: suplementação com picolinato de crômio (1000 $\mu\text{g}/\text{dia}$, 24 semanas) na perda de peso em adultos com sobrepeso.	Suplementação isoladamente/ combinação com educação nutricional, não afetou a perda de peso.	[¹⁰⁵]
<i>"Effects of chromium picolinate on food intake and satiety"</i> / Randomized Controlled Trial / 2008	Avaliar efeito: picolinato de crômio (1000 mg, 8 semanas) na modulação da ingestão de alimentos.	Redução: ingestão de alimentos, níveis de fome e desejo por gordura, tendendo a diminuir o peso corporal.	[¹⁰⁶]

Na Tabela 5 explicitam-se os resultados de oito artigos científicos relativos ao estudo da influência da suplementação com Cr no peso corporal. No geral, estes estudos procuraram correlacionar a toma de suplementos com Cr com a redução do peso corporal. No estudo de 2019 (meta-análise) em que foram revistos dezanove estudos clínicos, demonstraram-se reduções significativas nos índices antropométricos associados à composição corporal (perda de peso, índice de massa corporal e percentagem de gordura corporal) em indivíduos com excesso de peso ou

obesidade, após suplementação com Cr, não sendo detetadas alterações nos grupos controlo. No entanto, nesse estudo a relevância clínica do Cr enquanto auxiliar de perda de peso permaneceu incerta (evidência com grau de certeza moderado)¹⁰⁰. No estudo de 2013 (revisão sistemática e meta-análise), a meta-análise de onze estudos mostrou uma diferença estatisticamente significativa na perda de peso no uso da suplementação com Cr em relação ao placebo (evidência com grau de certeza moderado)¹⁰². Em contraste, certos estudos apresentados na Tabela 5 parecem indicar que a suplementação com Cr não contribuía para a redução do peso corporal. Em particular, no estudo de 2013 (revisão) que incluiu nove ensaios clínicos, não foi possível estabelecer nenhuma relação dose-efeito da suplementação de picolinato de crómio relacionada com a perda de peso (peso corporal, índice de massa corporal, composição percentagem de gordura corporal, alteração no perímetro abdominal) em comparação com o placebo (evidência com grau de certeza baixo)¹⁰³. No estudo de 2010 (estudo clínico controlado randomizado) que incluiu 80 adultos com excesso de peso, após 24 semanas de suplementação com Cr não se registaram alterações no índice de massa corporal dos indivíduos em estudo, comparativamente ao placebo (evidência com grau de certeza baixo)¹⁰⁵. Deste modo, tendo em conta a bibliografia revista, apesar dos dados apontarem para uma redução do peso corporal após a suplementação com Cr, a relevância clínica dos dados permanece incerta, sendo por isso necessários mais estudos para avaliar os aspetos clínicos da suplementação com Cr no excesso de peso ou obesidade.

Segurança no uso de suplementos alimentares com crómio

Num estudo randomizado duplo-cego de 2012, conduzido em indivíduos não obesos e com valores normais de glicémia, foi aplicado placebo ou picolinato de crómio 500 µg duas vezes por dia¹⁰⁷. Após 16 semanas, para além de não se ter verificado melhorias na sensibilidade à insulina em indivíduos com valores normais de glicémia não obesos, os indivíduos com altos níveis séricos de Cr paradoxalmente tiveram um declínio na sensibilidade à insulina. É reforçada a necessidade de prudência no uso deste suplemento¹⁰⁷. Além disto, em 2014, numa meta-análise os autores salientaram a necessidade de avaliar tanto os benefícios como a segurança da suplementação com Cr a longo prazo⁹⁶. Estudos mais recentes, como por exemplo um ensaio clínico controlado de 64 meses foi sugerido que o uso de picolinato de crómio até 1000 µg/dia era seguro e não apresentava qualquer toxicidade¹⁰⁸. No entanto, estão descritos enquanto mecanismos de toxicidade e carcinogenicidade do Cr a instabilidade genómica, os danos no DNA e a geração de espécies reativas de oxigénio¹⁰⁹. Num estudo de 2021, é referido que o Cr³⁺ formava com o DNA aductos binários e ternários, sendo os aductos ternários mais relevantes do ponto de vista toxicológico em células de mamíferos. Além disso, O Cr³⁺ formava ligações cruzadas DNA-proteína em células de adenocarcinoma do pulmão humano (A549)¹⁰⁹.

Conclusão

Este tema consistiu na realização de uma revisão bibliográfica da que permitisse aferir a efetividade da suplementação alimentar com Cr como forma de controlar o apetite, face às alegações constantes em vários suplementos alimentares disponíveis e dispensados na farmácia.

No que respeita aos efeitos da suplementação com Cr no humor, a literatura encontrada reporta maioritariamente benefícios na regulação do apetite e no potenciar de efeitos antidepressivos, tanto

em casos de depressão atípica como em sintomas relacionados com o ciclo menstrual. No caso do impacto da suplementação com Cr na diabetes *mellitus* tipo 2, a bibliografia apresenta conclusões díspares, com uma eficácia na redução dos níveis de glicemia em jejum e no modelo de homeostase da resistência à insulina com evidência de baixa a muito baixa certeza. De forma global, os estudos analisados sustentam que a suplementação com Cr poderá ser útil no controlo glicémico em doentes com diabetes. Além disso, o Cr poderá contribuir para uma melhoria do peso corporal em casos de excesso de peso ou obesidade, no entanto a relevância clínica dessa melhoria permanece incerta.

Em relação aos mecanismos explicativos da ação do Cr, está amplamente documentada a ação do Cr ao nível do recetor da insulina. Esta ação explica o impacto do Cr tanto ao nível da melhoria dos valores da glicémia em casos de diabetes *mellitus* tipo 2, como também ao nível central, na potenciação das vias serotoninérgicas, resultando em melhorias no humor. Da combinação destes dois efeitos, se explica a melhoria no peso corporal associada à suplementação.

Relativamente à segurança do uso de Cr, destacam-se os estudos que indicam pode provocar uma alteração prejudicial dos valores de glicémia em pessoas saudáveis e que identificam mecanismos de toxicidade e carcinogenicidade do Cr. Posto isto, será necessário considerar o balanço risco-benefício no aconselhamento da suplementação com Cr. Uma abordagem alternativa poderá ser incidir sobre as causas que estão na origem das perturbações de apetite, tais como a obesidade, a diabetes e as perturbações de humor verificadas nos utentes que procuram este tipo de suplementação.

A descoberta e implementação do uso do Cr enquanto suplemento alimentar teve como ponto de partida certos resultados benéficos observados em casos episódicos. Registando-se já algumas propostas de mecanismos para a forma de atuação do Cr no humano, o estabelecimento da relevância do uso destes suplementos continuar a carecer de mais estudos clínicos.

Conclusão global

Relativamente à experiência correspondente ao estágio curricular realizado é possível afirmar que corresponde a uma unidade curricular essencial, na medida em que permitiu aplicar conhecimentos adquiridos em ambiente académico no dia-a-dia de uma farmácia comunitária. Além disso, ao propiciar um contacto próximo com os utentes, constitui um ambiente fértil para o questionamento e a problematização que insuflaram a motivação de um aprofundamento académico das mesmas. A escrita do presente relatório pretendeu dar voz a essa motivação. De facto, é importante que o ambiente académico e os locais de trabalho, no seio da comunidade, se mantenham em comunicação permanente e recíproca. Além disso, o estágio permitiu vivenciar as exigências da profissão de Farmacêutico Comunitário e reconhecer que, para além do rigor técnico-científico, é necessária uma elevada polivalência e proficiência na comunicação. Neste ponto, a escuta ativa e a adequação do discurso ao utente são essenciais para vencer as barreiras geracionais e culturais que se apresentam no dia-a-dia. Para o futuro fica a vontade de conciliar de forma mais efetiva todas as esferas de intervenção farmacêutica.

Bibliografia

1. Haigh, David A. "Eosin solution: a dermatology treatment rediscovered." *Journal of Community Nursing*, vol. 29, no. 3, June-July 2015, pp. 54+. Accessed 5 Mar, 2023. link.gale.com/apps/doc/A427666303/AONE?u=anon~9fd47365&sid=googleSc.
2. Ujiie H. What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2023;50(2):140-149. doi:10.1111/1346-8138.16654
3. Cole C, Vinay K, Borradori L, Amber KT. Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: The Role of Complement-Independent Mechanisms. *Front Immunol*. 2022;13(July):1-13. doi:10.3389/fimmu.2022.912876
4. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2022;36(10):1689-1704. doi:10.1111/jdv.18220
5. Joly P, Tedbirt B. Topical corticosteroids in bullous pemphigoid: What we have learned after two decades. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149(2):79-80. doi:10.1016/j.annder.2022.01.009
6. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, et al. HLA-DQB1*03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1201-1204. doi:10.1016/j.jid.2017.11.023
7. Bullous Pemphigoid - StatPearls - NCBI Bookshelf. Accessed March 4, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535374/>
8. Baigrie D, Nookala V. Bullous Pemphigoid. *StatPearls*. Published online November 28, 2022. Accessed February 25, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535374/>
9. Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Dermovate 0,5 mg/g pomada: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-05-2020 pelo INFARMED). Algés, Portugal: Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda; 2020.
10. Zentiva Portugal, Lda. Tansulosina Zentiva 0,4 mg cápsulas de libertação modificada: resumo das características do medicamento (aprovado em 06-01-2022 pelo INFARMED). Algés, Portugal: Zentiva Portugal, Lda; 2022.
11. Maros H, Juniar S. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2022. Vol 51.; 2016. <https://books.google.com.pe/books?id=7WU9EAAQBAJ>
12. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, et al. Effect of alpha-adrenoceptor antagonists on sexual function. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2022;94(2):252-263. doi:10.4081/AIUA.2022.2.252
13. Oestreich MC, Vernooij RWM, Sathianathen NJ, et al. Alpha-blockers after shock wave lithotripsy for renal or ureteral stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD013393.PUB2
14. 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
15. Skolarikos A, et al. Urolithiasis EAU Guidelines on. *EAU Guidel*. Published online 2022.
16. Kaplan SA, Chughtai BI. Safety of Tamsulosin: A Systematic Review of Randomized Trials with a Focus on Women and Children. *Drug Saf*. 2018;41(9):835-842. doi:10.1007/S40264-

018-0674-Y

17. Taha F, Hoquetis L, Larre S. [Role of alphablockers in women: Systematic review]. *Prog Urol.* 2020;30(17):1078-1095. doi:10.1016/J.PUROL.2020.06.006
18. Cao B, Daniel R, McGregor R, Tasian GE. Pediatric Nephrolithiasis. *Healthc.* 2023;11(4):1-23. doi:10.3390/healthcare11040552
19. Yasur-Landau D, Jaffe CL, David L, Baneth G. Allopurinol Resistance in Leishmania infantum from Dogs with Disease Relapse. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):1-13. doi:10.1371/journal.pntd.0004341
20. Morales-Yuste M, Martín-Sánchez J, Corpas-Lopez V. Canine Leishmaniasis: Update on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Vet Sci.* 2022;9(8):1-20. doi:10.3390/vetsci9080387
21. Generis Farmacêutica, S.A. Alopurinol Generis 300 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-03-2023 pelo INFARMED). Amadora, Portugal: Generis Farmacêutica, S.A; 2023.
22. Allopurinol: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed April 24, 2023. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00437>
23. Marr, J. J., & Berens, R. L. (1983). Pyrazolopyrimidine metabolism in the pathogenic trypanosomatidae. *Molecular and biochemical parasitology*, 7(4), 339–356. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(83\)90016-6](https://doi.org/10.1016/0166-6851(83)90016-6).
24. Manna L, Corso R, Galiero G, Cerrone A, Muzj P, Gravino AE. Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol. *Parasit Vectors*. Published online 2015:1-9. doi:10.1186/s13071-015-0896-0
25. Kasabalis D, Chatzis MK, Apostolidis K, Petanides T, Athanasiou L V, Xenoulis PG. Experimental Parasitology A randomized , blinded , controlled clinical trial comparing the efficacy of aminosidine (paromomycin) -allopurinol combination with the efficacy of meglumine antimoniate-allopurinol combination for the treatment of canine leis. *Exp Parasitol.* 2020;214(March):107903. doi:10.1016/j.exppara.2020.107903
26. Dias ÁF de LR, Ayres E da CBS, de Oliveira Martins DT, et al. Comparative study of the use of miltefosine, miltefosine plus allopurinol, and allopurinol in dogs with visceral leishmaniasis. *Exp Parasitol.* 2020;217(March). doi:10.1016/j.exppara.2020.107947
27. Aristo Pharma, GmbH. Tadalafil Aristo 5 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-09-2021 pelo INFARMED). Wallenroder Strasse, Berlim, Alemanha, Aristo Pharma GmbH. 2023.
28. ALTER, S.A. Alter 5 mg Comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-06-2017 pelo INFARMED). Estrada Marco do Grilo, Zemouto, Coina, Portugal, S.A. 2017.
29. Eli Lilly Nederland B.V. ADCIRCA, Tadalafil 20 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 22/05/2013 pelo INFARMED). Papendorpseweg, BJ Utrecht, Países Baixos.
30. Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of

- pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *Core Evid.* 2015;10:99-108. doi:10.2147/CE.S58457
31. Petrovič M, Locatelli I. Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naïve patients: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(1):7-22. doi:10.2217/CER-2019-0037
 32. Zanatta E, Polito P, Famoso G, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med.* 2019;244(2):120. doi:10.1177/1535370218824101
 33. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD012621.PUB2
 34. Turner JM, Russo F, Deprest J, Mol BW, Kumar S. Phosphodiesterase-5 inhibitors in pregnancy: Systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal safety and clinical outcomes. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2022;129(11):1817-1831. doi:10.1111/1471-0528.17163
 35. Drug Interaction Report: doxylamine, melatonin. Accessed July 9, 2023. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=942-0,1548-0
 36. ESTEVE FARMA, Lda. Dormidina 25 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-12-2011 pelo INFARMED). Av. do Forte 3, Edifício Suécia III, Piso 1, 2794-044 Carnaxide, Portugal.
 37. Vemedia Pharma, S.A. Valdispert Noite Rapid+ comprimidos orodispersíveis 1,9mg de Melatonina: folheto informativo, Suplemento Alimentar. Av. D. João II, Lisboa, Portugal, S.A. 2019.
 38. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2022;269(1):205-216. doi:10.1007/S00415-020-10381-W
 39. Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim care companion CNS Disord.* 2015;17(6):401-411. doi:10.4088/PCC.15R01798
 40. Gata L., Gomes L. & Salgado M. (2013). Evolução das taxas de parasitoses intestinais nas crianças em Portugal. *Saúde Infantil*, 35,101-8.
 41. Xavier, V., Domingues, B., & Marcos, T. (2012). Desparasitação intestinal sistemática em idade pediátrica: uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 28(3), 178-186.
 42. Montresor A, Mupfasoni D, Mikhailov A, et al. The global progress of soil-transmitted helminthiasis control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):1-17. doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0008505
 43. Ness TE, Agrawal V, Bedard K, et al. Maternal Hookworm Infection and Its Effects on Maternal Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):1958-1968. doi:10.4269/AJTMH.20-0503

44. Guideline: Preventive Chemotherapy to Control Soil-Transmitted Helminth Infections in At-Risk Population Groups. *Guidel Prev Chemother to Control Soil-Transmitted Helminth Infect At-Risk Popul Groups*. Published online 2017. Accessed April 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487927/>
45. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Human Ascariasis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(2):133-145. doi:10.2174/1872213X14666200705235757
46. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Effect of mass deworming with antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2021;5(5). doi:10.1002/14651858.CD005547.PUB4
47. Fauziah N, Aviani JK, Agrianfanny YN, Fatimah SN. Intestinal Parasitic Infection and Nutritional Status in Children under Five Years Old: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(11). doi:10.3390/TROPICALMED7110371
48. Salam RA, Middleton P, Makrides M, et al. PROTOCOL: Mass deworming for soil-transmitted helminths and schistosomiasis among pregnant women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Campbell Syst Rev*. 2018;14(1):1-22. doi:10.1002/CL2.207
49. Animaw Z, Melese A, Demelash H, Seyoum G, Abebe A. Intestinal parasitic infections and associated factors among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1). doi:10.1186/S12884-021-03908-0
50. Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(16):1937-1948. doi:10.1001/JAMA.299.16.1937
51. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;358. doi:10.1136/BMJ.J4307
52. Mrus J, Baeten B, Engelen M, Silber SA. Efficacy of single-dose 500 mg mebendazole in soil-transmitted helminth infections: a review. *J Helminthol*. 2018;92(3):269-278. doi:10.1017/S0022149X17000426
53. Whittaker C, Chesnais CB, Pion SDS, et al. Factors associated with variation in single-dose albendazole pharmacokinetics: A systematic review and modelling analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10). doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0010497
54. Thayer WM, Clermont A, Walker N. Effects of deworming on child and maternal health: a literature review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2017;17(Suppl 4). doi:10.1186/S12889-017-4747-0
55. Lo NC, Snyder J, Addiss DG, Heft-Neal S, Andrews JR, Bendavid E. Deworming in pre-school age children: A global empirical analysis of health outcomes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5). doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0006500
56. Gasparinho C, Kanjunga A, Zage F, et al. Impact of Annual Albendazole versus Four-Monthly Test-and-Treat Approach of Intestinal Parasites on Children Growth—A Longitudinal Four-Arm Randomized Parallel Trial during Two Years of a Community Follow-Up in Bengo,

- Angola. *Pathog* 2021, Vol 10, Page 309. 2021;10(3):309. doi:10.3390/PATHOGENS10030309
57. Okoyo C, Nikolay B, Kihara J, et al. Monitoring the impact of a national school based deworming programme on soil-transmitted helminths in Kenya: the first three years, 2012 - 2014. *Parasit Vectors*. 2016;9(1). doi:10.1186/S13071-016-1679-Y
 58. Welch VA, Ghogomu E, Hossain A, et al. Mass deworming to improve developmental health and wellbeing of children in low-income and middle-income countries: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(1):e40-e50. doi:10.1016/S2214-109X(16)30242-X
 59. Clarke NE, Clements ACA, Doi SA, et al. Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10066):287-297. doi:10.1016/S0140-6736(16)32123-7
 60. Assoum M, Ortu G, Basáñez MG, et al. Spatiotemporal distribution and population at risk of soil-transmitted helminth infections following an eight-year school-based deworming programme in Burundi, 2007-2014. *Parasit Vectors*. 2017;10(1). doi:10.1186/S13071-017-2505-X
 61. Pabalan N, Singian E, Tabangay L, Jarjanazi H, Boivin MJ, Ezeamama AE. Soil-transmitted helminth infection, loss of education and cognitive impairment in school-aged children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(1). doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0005523
 62. Welch VA, Ghogomu E, Hossain A, et al. Mass deworming for improving health and cognition of children in endemic helminth areas: A systematic review and individual participant data network meta-analysis. *Campbell Syst Rev*. 2019;15(4). doi:10.1002/CL2.1058
 63. Taylor-Robinson DC, Maayan N, Donegan S, Chaplin M, Garner P. Public health deworming programmes for soil-transmitted helminths in children living in endemic areas. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;9(9). doi:10.1002/14651858.CD000371.PUB7
 64. Bah YM, Bah MS, Paye J, et al. Soil-transmitted helminth infection in school age children in Sierra Leone after a decade of preventive chemotherapy interventions. *Infect Dis poverty*. 2019;8(1). doi:10.1186/S40249-019-0553-5
 65. Assoum M, Ortu G, Basáñez MG, et al. Impact of a 5-Year Mass Drug Administration Programme for Soil-Transmitted Helminthiases on the Spatial Distribution of Childhood Anaemia in Burundi from 2007 to 2011. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(10). doi:10.3390/TROPICALMED7100307
 66. Naqvi FA, Das JK, Salam RA, Raza SF, Lassi ZS, Bhutta ZA. Interventions for Neglected Tropical Diseases Among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;149(Suppl 5). doi:10.1542/PEDS.2021-053852E
 67. Masaku J, Okoyo C, Araka S, et al. Understanding factors responsible for the slow decline of soil-transmitted helminthiasis following seven rounds of annual mass drug administration (2012-2018) among school children in endemic counties of Kenya: A mixed method study.

- PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(5). doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0011310
68. Salam RA, Cousens S, Welch V, et al. Mass deworming for soil-transmitted helminths and schistosomiasis among pregnant women: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Campbell Syst Rev.* 2019;15(3). doi:10.1002/CL2.1052
 69. Gyorkos TW, St-Denis K. Systematic review of exposure to albendazole or mebendazole during pregnancy and effects on maternal and child outcomes, with particular reference to exposure in the first trimester. *Int J Parasitol.* 2019;49(7):541-554. doi:10.1016/J.IJPARA.2019.02.005
 70. Ventura T, Santander J, Torres R, Contreras AM. Neurobiologic basis of craving for carbohydrates. *Nutrition.* 2014;30(3):252-256. doi:10.1016/J.NUT.2013.06.010
 71. Muratore AF, Attia E. Psychopharmacologic Management of Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24(7):345-351. doi:10.1007/S11920-022-01340-5
 72. Wurtman JJ. Carbohydrate craving. Relationship between carbohydrate intake and disorders of mood. *Drugs.* 1990;39 Suppl 3(3):49-52. doi:10.2165/00003495-199000393-00006
 73. Afzal S, Quinones GAO. Chromium Deficiency. *CABI Compend.* 2022;CABI Compend. doi:10.1079/cabicompendium.96046
 74. Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. Chromium Supplementation; Negotiation with Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):585-595. doi:10.1007/S40200-020-00501-8
 75. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K. Opinion controversy to chromium picolinate therapy's safety and efficacy: ignoring "anecdotes" of case reports or recognising individual risks and new guidelines urgency to introduce innovation by predictive diagnostics? *EPMA J.* 2012;3(1). doi:10.1186/1878-5085-3-11
 76. Vincent JB, Lukaski HC. Chromium. *Adv Nutr.* 2018;9(4):505-506. doi:10.1093/ADVANCES/NMX021
 77. Chen J, Kan M, Ratnasekera P, Deol LK, Thakkar V, Davison KM. Blood Chromium Levels and Their Association with Cardiovascular Diseases, Diabetes, and Depression: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2016. *Nutrients.* 2022;14(13). doi:10.3390/NU14132687
 78. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium | EFSA. Accessed August 8, 2023. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3845>
 79. Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur J Pharmacol.* 2008;585(1):38-49. doi:10.1016/J.EJPHAR.2008.01.050
 80. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(1):41-47. doi:10.1079/PNS2003315
 81. Mccarty MF. Enhancing central and peripheral insulin activity as a strategy for the treatment of endogenous depression--an adjuvant role for chromium picolinate? *Med Hypotheses.* 1994;43(4):247-252. doi:10.1016/0306-9877(94)90075-2
 82. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. Nutritional aspects of

- depression. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(3):1029-1043. doi:10.1159/000430229
83. Attenburrow MJ, Odontiadis J, Murray BJ, Cowen PJ, Franklin M. Chromium treatment decreases the sensitivity of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;159(4):432-436. doi:10.1007/S00213-001-0960-7
84. Piotrowska A, Siwek A, Wolak M, Nowak G. Analysis of Density Changes of Selected Brain Receptors After a 14-Day Supply of Chromium(III) and Evaluation of Chromium(III) Affinity to Selected Receptors and Transporters. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(2):359-364. doi:10.1007/S12011-019-01924-Y
85. McLeod MN, Gaynes BN, Golden RN. Chromium potentiation of antidepressant pharmacotherapy for dysthymic disorder in 5 patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(4):237-240. doi:10.4088/JCP.V60N0406
86. Davidson JRT, Abraham K, Connor KM, McLeod MN. Effectiveness of chromium in atypical depression: A placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):261-264. doi:10.1016/S0006-3223(02)01500-7
87. Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr Pract*. 2005;11(5):302-314. doi:10.1097/00131746-200509000-00004
88. Brownley KA, Girdler SS, Stout AL, McLeod MN. Chromium supplementation for menstrual cycle-related mood symptoms. *J Diet Suppl*. 2013;10(4):345-356. doi:10.3109/19390211.2013.830678
89. Xia J, Yu J, Xu H, et al. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2023;188. doi:10.1016/J.PHRS.2023.106647
90. Zhao F, Pan D, Wang N, et al. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(2):516-525. doi:10.1007/S12011-021-02693-3
91. Kooshki F, Tutunchi H, Vajdi M, et al. A Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes mellitus: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(3):291-309. doi:10.1111/1440-1681.13462
92. Talab AT, Abdollahzad H, Nachvak SM, et al. Effects of Chromium Picolinate Supplementation on Cardiometabolic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized Clinical Trial. *Clin Nutr Res*. 2020;9(2):97. doi:10.7762/CNR.2020.9.2.97
93. San Mauro Martín I, Ruiz León AM, Camina Martín MA, et al. [Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Nutr Hosp*. 2016;33(1):156-161. doi:10.20960/NH.V33I1.27
94. Yin R V., Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J*. 2015;14(1). doi:10.1186/1475-2891-14-14

95. Paiva AN, Lima JG d., Medeiros ACQ d., et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:66-72. doi:10.1016/J.JTEMB.2015.05.006
96. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):292-306. doi:10.1111/JCPT.12147
97. Bailey CH. Improved meta-analytic methods show no effect of chromium supplements on fasting glucose. *Biol Trace Elem Res.* 2014;157(1):1-8. doi:10.1007/S12011-013-9863-9
98. Król E, Krejpcio Z, Byks H, Bogdański P, Pupek-Musialik D. Effects of chromium brewer's yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(2):726-737. doi:10.1007/S12011-010-8917-5
99. Wharton S, Bonder R, Jeffery A, Christensen RAG. The safety and effectiveness of commonly-marketed natural supplements for weight loss in populations with obesity: A critical review of the literature from 2006 to 2016. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(10):1614-1630. doi:10.1080/10408398.2019.1584873
100. Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E, Asemi Z, Jafarnejad S. A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity. *Clin Obes.* 2019;9(4). doi:10.1111/COB.12313
101. Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients.* 2018;10(12). doi:10.3390/NU10121876
102. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev.* 2013;14(6):496-507. doi:10.1111/OBR.12026
103. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;2013(11). doi:10.1002/14651858.CD010063.PUB2
104. Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) study. *J Psychosom Res.* 2013;75(1):36-42. doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2013.03.092
105. Yazaki Y, Faridi Z, Ma Y, et al. A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *J Altern Complement Med.* 2010;16(3):291-299. doi:10.1089/ACM.2009.0286
106. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(5):405-412. doi:10.1089/DIA.2007.0292
107. Masharani U, Gjerde C, McCoy S, et al. Chromium supplementation in non-obese non-diabetic subjects is associated with a decline in insulin sensitivity. *BMC Endocr Disord.* 2012;12. doi:10.1186/1472-6823-12-31
108. Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. Chromium Supplementation; Negotiation with

- Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):585-595. doi:10.1007/S40200-020-00501-8
109. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol*. 2021;12:643972. doi:10.3389/FPHAR.2021.643972/BIBTEX

Anexos

Anexo 1 - Formações realizadas durante o período de estágio

Tabela 6 Formações promovidas na Farmácia da Cruz.

Data	Formação	Duração	Local
07/02/2023	Formação de Dermocosmética: "Effaclar duo, La Roche-Posay®"	30 minutos	Presencial Farmácia da Cruz
14/02/2023	"A-Derma® Masterclasse"	8 horas	Presencial Cinema Manoel de Oliveira, Parque de Serralves
16/02/2023	"Webinar Vichy® – Lançamento Liftactiv Specialist Sérum Retinol"	1 hora	Online
23/02/2023	"Webinar ABOCA® NeoBianacid, A solução contra acidez, refluxo e dificuldade de digestão"	1 hora	Online
28/02/2023	"Tertúlia: Medicamentos Órfãos e Doenças Raras", Museu da Farmácia	1,5 horas	Online
01/03/2023	"Aconselhamento breve de atividade física para Farmacêuticos - Terminologia do Exercício Físico e promoção atividade física"	1 hora	Online
02/03/2023	"MasterClass Multimarca"	40 minutos	Online
06/03/2023	"KLORANE®, Workshop de Cuidados Capilares"	8 horas	Presencial TERRÁREA, em Matosinhos
07/03/2023	"Webinar Dercos®"	1 hora	Online
08/03/2023	"Aconselhamento breve de atividade física para Farmacêuticos - Aconselhamento breve de Atividade Física e Exercício Físico"	1 hora	Online
15/03/2023	"Aconselhamento breve de atividade física para Farmacêuticos – Como alterar comportamentos no Utente"	1 hora	Online
16/03/2023	Haleon Academy®: "Centrum® Beleza & Colagénio"	45 minutos	Online
21/03/2023	Masterclass Avène®	8 horas	Presencial escritórios Pierre Fabre, Porto
22/03/2023	Elgydium® "Rotina Gengivas"	2,5 horas	Presencial escritórios Pierre Fabre, Porto
22/03/2023	"Aconselhamento breve de atividade física para Farmacêuticos - Exercício no controlo da obesidade e excesso de peso"	1 hora	Online
28/03/2023	"Webinar Cuidafarma®: Temas Tabu ao Balcão da Farmácia"	1,5 horas	Online
29/03/2023	"Aconselhamento breve de atividade física para Farmacêuticos – Realidade de Atividade física/Exercício físico nas farmácias e trabalho interdisciplinar"	1 hora	Online
30/03/2023	Webinar GSK®: "Dispositivos Inalatórios: para quê complicar quando podemos simplificar?"	1,5 horas	Online
05/04/2023	Webinar "Nutrição Clínica: reconhecer e gerir as diferentes necessidades na Farmácia"	1 hora	Online

Tabela 7 Formações promovidas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Data	Formação	Duração	Local
30/01/2023	"Preparação Individualizada da Medicação (PIM): Da Teoria à Prática"	2 horas	Presencial FFUP
06/03/2023	"Principais Patologias de pele na farmácia comunitária - Aconselhamento em Dermocosmética"	2 horas	Presencial FFUP
13/03/2023	Mentoria Pro FFUP	2 horas	Presencial FFUP
03/04/2023	<i>Webinar</i> : "Mitos e Desafios no Tratamento da Alergia"	2 horas	Online

Tabela 8 Formações assistidas pela iniciativa da autora do relatório.

Data	Formação	Duração	Local
15/03/2023	<i>Webinar</i> "Serviços Farmacêuticos e a Geração de Evidência", OF	2 horas	Online
29/07/2023	"Curso <i>e-Learning</i> Medicamentos e Produtos Veterinários", OF	2,85 CDP	Online

Anexo 2 – Tadalafil e hipertensão arterial pulmonar

Tabela 9 Classificação da HAP com base na etiologia, segundo a OMS.

Grupo	Descrição
Grupo 1	HAP: idiopática, hereditária, induzida por drogas/toxinas ou <u>associada a doença do tecido conjuntivo</u> , hipertensão portal, infecção por VIH ou doença cardíaca congénita.
Grupo 2	Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda.
Grupo 3	Hipertensão pulmonar devida a doença pulmonar.
Grupo 4	Hipertensão pulmonar trombo-embólica crónica.
Grupo 5	Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais pouco claros.

Tabela 10 Categorização da gravidade da HAP baseada nos sintomas e no nível de atividade do doente, classificação funcional da OMS. Fármacos recomendados de acordo com a classe funcional.

Classe funcional	Descrição	Fármacos
Classe I	Os doentes não apresentam nenhuma limitação na atividade física, nem apresentam sintomas (dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope) e têm uma atividade física normal.	-
Classe II	Os doentes têm uma limitação ligeira na atividade física e apresentam sintomas com uma atividade física normal.	- Antagonistas dos recetores da endotelina (ERA): ambrisentan, bosentan, macitentan. - Inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5): sildenafil, tadalafil. - Análogos da prostaciclina: treprostinil. - Estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC): riociguat.
Classe III	Os doentes têm uma limitação acentuada na atividade física e apresentam sintomas com uma atividade ligeira.	- Fármaco oral ou um análogo da prostaciclina (inalado ou parentérico).
Classe IV	Os doentes não conseguem realizar qualquer atividade física sem sintomas e apresentam sintomas em repouso ou com uma atividade muito ligeira.	- Análogos da prostaciclina: epoprostenol intravenoso.

Tabela 11 Inibidores da fosfodiesterase-5 comumente utilizados no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

Fármaco	T _{máx}	Metabolismo hepático	Tempo de semivida	Dose/Posologia	Dose renal
Sildenafil	60 minutos	CYP3A (principal) CYP2C9 (menor)	4 horas	20 mg, 3 vezes/dia	Não requerida
Tadalafil	75-90 minutos	CYP3A	17,5 horas	40 mg, 1 vez/dia	CrCl (31-80 mL): 20mg 1 vez/dia CrCl < 30 mL ou hemodiálise: evitar
Abreviaturas: T _{máx} (tempo para o efeito máximo); CYP (citocromo P450); CrCl (Clearance da creatinina).					

Anexo 3 – Melatonina e succinato de doxilamina

Tabela 12 Succinato de doxilamina 25 mg comprimidos revestidos por película.

Succinato de doxilamina 25 mg comprimidos revestidos por película	
Contraindicações	- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. - Possibilidade de <u>sensibilização cruzada com outros anti-histamínicos</u>. - Não deve administrar-se, salvo critério médico, a pessoas com asma, glaucoma (aumento da pressão intraocular), enfisema, bronquite crónica, dificuldade em urinar, hipertrofia prostática, úlcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal e obstrução do colo vesical. - <u>Está contraindicada durante a gravidez e lactação</u>.
Advertências e precauções especiais de utilização	- Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento. - Administrar com precaução em idosos devido à sua maior sensibilidade ao aparecimento de reações adversas. - Se se produzir sonolência diurna deve-se reduzir a dose
Interações medicamentosas e outras formas de interação	- O Succinato de doxilamina tem <u>efeitos aditivos</u> tanto com o álcool como com outros depressores do SNC (hipnóticos, sedativos). - Os inibidores da monoamino oxidase prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos de doxilamina. Pode haver potenciação dos efeitos anticolinérgicos quando se administram simultaneamente doxilamina com medicamentos anticolinérgicos. - <u>Interações com provas de diagnóstico</u>: pode interferir com provas cutâneas que utilizam alérgenos. Recomenda-se interromper a administração no mínimo três dias antes da realização de tais provas.
Fertilidade, gravidez e aleitamento	<u>Gravidez</u>: não é recomendada durante a gravidez. <u>Aleitamento</u>: é contraindicado durante a amamentação.
Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas	- Enquanto indutor do sono, pode diminuir as capacidades de atenção e de reação, pelo que não se recomenda a condução ou utilização de maquinaria perigosa enquanto se usa este medicamento.
Efeitos indesejáveis	- Em geral são leves e transitórios. - Frequentes: secura da boca, obstipação, sonolência residual, vertigens, visão nublada, hipersecreção brônquica, retenção urinária.
Sobredosagem	- A recuperação em geral é completa em 24 - 48 horas. - As reações por sobredosagem podem variar desde depressão até estimulação do SNC, sendo os sinais mais comuns, ansiedade, excitação, sedação, delírio, convulsões, alucinações. Outros sinais físicos que podem aparecer são, pupilas dilatadas, temperatura corporal elevada. Também podem aparecer taquicardia e arritmia. - Visto não haver um antídoto específico para a sobredosagem por anti-histamínicos, o tratamento é sintomático e de manutenção, com a possibilidade de se utilizar: indução do vômito; lavagem gástrica; vasoconstritores para tratar a hipotensão. No entanto não se deve utilizar a epinefrina pois pode diminuir ainda mais a pressão arterial.
Propriedades Farmacológicas	<u>Propriedades farmacodinâmicas</u>: grupo fármaco-terapêutico 2.9.1 Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos hipnóticos., código ATC: ATC: R06AA09 <u>Propriedades farmacocinéticas</u>: 2 horas após a administração de um comprimido, obteve-se um pico máximo das concentrações plasmáticas de aproximadamente 118 ng/ml. - O efeito indutor do sono é máximo entre 1 e 3 horas após a administração. - A semivida é de 10,1 horas.

Anexo 4 – Resumo da abordagem terapêutica presente na Norma nº 06/2017 de 12/06/2017 da Direção Geral da Saúde

Tabela 13 Parte da abordagem terapêutica presente na Norma nº 06/2017 de 12/06/2017 da Direção Geral da Saúde.

Infeção	População Alvo	Prescrição	Posologia
Infeção suspeita ou confirmada por: - <i>Ascaris lumbricoides</i> , - <i>Enterobius vermicularis</i> *, - <i>Ancylostoma duodenalis</i> e - <i>Necator americanus</i> (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência A) * Infeção por <i>Enterobius vermicularis</i> : prescrever tratamento à criança e conviventes no mesmo agregado familiar e repetido após duas semanas (Grau de Recomendação IIa, Nível de Evidência C)	Criança com idade ≥ 12 meses e < 24 meses	Primeira opção:	200 mg, <u>toma única</u>
		Albendazol	
		Segunda opção:	500 mg, <u>toma única</u> Ou 100 mg, de 12/12h, durante 3 dias
		Mebendazol	
	Criança com idade ≥ 24 meses	Ou	11 mg/kg [máximo (máx.). 1 g], <u>toma única</u>
		Pamoato de pirantel	
		Primeira opção:	400 mg, <u>toma única</u>
		Albendazol	
Infeção por: - <i>Trichuris trichiura</i> (Grau de Recomendação I, Nível de evidência A)	Criança com idade ≥ 12 meses e < 24 meses	Segunda opção:	500 mg, <u>toma única</u>
		Mebendazol	
		ou	11 mg/kg [máximo (máx.). 1 g], <u>toma única</u>
		Pamoato de pirantel	
	Criança com idade ≥ 24 meses	Albendazol	200 mg, 1x dia, durante 3 dias
		Ou	
		Mebendazol	100 mg, 12/12h, durante 3 dias
		Albendazol	400 mg, 1x dia, durante 3 dias
		Ou	
		Mebendazol	100 mg, 12/12h, durante 3 dias

Anexo 5 – Formas farmacêuticas com albendazol para comercialização em Portugal, MSRM: comprimidos 400 mg e suspensão oral 20 mg/ml

Tabela 14 Albendazol, MSRM: comprimidos 400 mg e suspensão oral 20 mg/ml.

Albendazol (em toma única): comprimidos 400mg ou suspensão oral 20mg/mL			
Indicações terapêuticas	Em <u>baixa dosagem</u> e em <u>tratamento de curta duração</u> está indicado no tratamento de infestações intestinais simples ou mistas:		
	Lombrigas (<i>Ascaris lumbricoides</i>) Ancilóstomos (<i>Ancylostoma duodenale</i> e <i>Necator americanus</i>) Tricocéfalos (<i>Trichuris trichiura</i>) Oxiuros (<i>Enterobius vermicularis</i>)	Adultos	e 400 mg
		Crianças (> 2anos)	ou 20 mL
		Crianças (1 a 2 anos)	200 mg ou 10 mL
	Parasita	Idade do Doente	Dose
Posologia e modo de administração	Via oral. Se dificuldade em engolir os comprimidos inteiros: - Mastigar os comprimidos com um pouco de água ou triturar os comprimidos - Ou usar a forma farmacêutica alternativa existente em suspensão oral.		
Contraindicações	- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. - Não deverá ser administrado durante a gravidez ou em mulheres que eventualmente possam estar grávidas.		
Interações medicamentosas e outras formas de interação	Cimetidina, praziquantel e a dexametasona podem aumentar os níveis plasmáticos do metabolito do albendazol. Ritonavir, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital poderão reduzir as concentrações plasmáticas do sulfóxido de albendazol, o que poderá resultar numa diminuição da eficácia, especialmente no tratamento de infeções sistémicas por helmintos. Os doentes deverão ser monitorizados e eventualmente poderão requerer doses e terapêuticas alternativas.		
Fertilidade, gravidez e aleitamento	<u>Gravidez:</u> contraindicado durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e até um mês após o tratamento. <u>Amamentação:</u> não existe informação suficiente sobre a excreção de albendazol/metabolitos no leite humano e no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. <u>Fertilidade:</u> estudos em animais revelaram efeitos sobre os testículos, porém sem efeitos sobre a capacidade reprodutiva de machos ou fêmeas.		
Efeitos indesejáveis	<u>Tratamento de curta duração e baixa dosagem</u> <u>Doenças do sistema Imunitário:</u> Raras: reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, prurido e urticária <u>Doenças do sistema nervoso:</u> Pouco frequentes: cefaleia e tonturas <u>Doenças gastrointestinais:</u> Pouco frequentes: sintomas do trato gastrointestinal superior (dor abdominal ou epigástrica, náuseas, vômitos) e diarreia. <u>Afeções hépato-biliares:</u> Raras: elevação das enzimas hepáticas <u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</u> Muito raras: eritema multiforme, Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>		
Sobredosagem	Recurso a terapêutica sintomática (lavagem gástrica) e a medidas gerais de suporte.		
Toxicidade	Os sintomas de sobredosagem incluem enzimas hepáticas elevadas, cefaleias, queda de cabelo, neutropenia, febre e prurido.		

Albendazol

Classificação: é um anti-helmíntico de largo espectro, código ATC: P02CA03, apresentando atividades larvicida, ovicida e vermicida.

Mecanismo de ação: enquanto metabolito ativo de albendazol, o sulfóxido de albendazol liga-se à subunidade β -tubulina dos microtúbulos do helminto, inibindo a polimerização dos microtúbulos. Deste modo, provoca a degeneração seletiva dos microtúbulos citoplasmáticos nas células intestinais e tegumentares dos helmintos e larvas intestinais, causando uma diminuição da absorção de glicose pelas fases larvar e adulta dos parasitas suscetíveis, esgotando as suas reservas de glicogénio. Complementarmente, ocorre uma diminuição na produção de adenosina trifosfato, causando uma depleção de energia, o que leva à imobilização do parasita e subsequente morte. Isto ocorre uma vez que albendazol provoca uma diminuição da utilização da glicose e uma diminuição das reservas de glicogénio do parasita. Em altas concentrações inibe as vias metabólicas do parasita, como o ciclo de *Krebs*, inibindo enzimas-chave como a malato-desidrogenase. Devido à diminuição da produção de energia, o parasita fica imobilizado e acaba por morrer.

Tempo de semivida: de 8 a 12 horas (dose única, 400 mg).

Absorção e biotransformação: pela via oral é fracamente absorvido no trato gastrointestinal devido à baixa solubilidade de albendazol em água (<5%). Sofre uma rápida e extensa metabolização de primeira passagem no fígado e geralmente não é detetado no plasma. O seu metabolito principal (sulfóxido de albendazol) é ativo contra as infeções sistémicas. O efeito farmacológico sistémico de albendazol é aumentado se for administrado com uma refeição rica em lípidos (teor estimado de gordura de 40 g), aumentando a sua absorção cerca de 5 vezes.

Metabolismo: hepático. Albendazol é rapidamente convertido no fígado a sulfóxido de albendazol que é posteriormente metabolizado a sulfona de albendazol e outros metabolitos oxidativos primários que foram identificados na urina humana.

Eliminação: sulfóxido de albendazol e os seus metabolitos parecem ser eliminados principalmente pela biliar, e apenas uma pequena proporção é excretada na urina.

Anexo 6 – Formas farmacêuticas de mebendazol para comercialização em Portugal, MNSRM: comprimidos 100 mg e suspensão oral 20 mg/ml

Tabela 15 Mebendazol, MNSRM: comprimidos 100 mg e suspensão oral 20 mg/ml.

Mebendazol (em toma única): comprimidos 100 mg; suspensão oral 20 mg/ml	
Indicações terapêuticas	<i>Enterobius vermiculares</i> (enterobíase ou oxiúriase) <i>Necator americanus</i> (ancilostomíase) <i>Ancylostoma duodenale</i> (ancilostomíase) <i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridíase) <i>Trichuris trichiura</i> (tricocefalíase)
Posologia e modo de administração	<u>Oxiúriase</u>: 1 comprimido ou 1 copo de medida (5 ml) de suspensão numa dose única, para crianças e adultos. Uma vez que a re-infestação é frequente, recomenda-se repetir o tratamento após 2 a 4 semanas. <u>Ascaridíase, ancilostomíase, tricocefalíase e infestações mistas</u>: 1 comprimido ou 1 copo de medida (5 ml) de suspensão de manhã e à noite durante 3 dias, tanto para crianças como para adultos. <u>Crianças e adolescentes (≥2 a 16 anos)</u> Os dados de eficácia e segurança em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 2 anos até aos 16 anos são limitados. Mebendazol deve ser utilizado apenas se não houver alternativa terapêutica. O tratamento não requer dieta nem a utilização de laxantes. <u>População pediátrica</u> Suspensão oral deve ser considerada em doentes que não conseguem engolir o comprimido, como crianças pequenas. Em crianças com menos de 12 anos e/ou peso inferior a 30 kg não devem ser administrados comprimidos. Crianças com idade inferior a 2 anos: o uso de mebendazol não foi extensivamente estudado em crianças com idade inferior a 2 anos.
Contraindicações	- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados ou a outros derivados benzimidazóis. - Gravidez ou quando se suspeita da sua existência, dado que não foram ainda avaliadas as potencialidades mutagénicas de mebendazol no Homem.
Interações medicamentosas e outras formas de interação	A administração simultânea com cimetidina pode inibir o metabolismo hepático de mebendazol, resultando num aumento das concentrações plasmáticas deste fármaco, particularmente durante tratamentos prolongados. Neste último caso, recomenda-se a determinação das concentrações plasmáticas, a fim de permitir ajustes posológicos. A administração concomitante de mebendazol e metronidazol deve ser evitada, uma vez que os resultados de um estudo de caso-controlo que investigou o aparecimento de casos de síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>/necrólise epidérmica tóxica (SJS/NET), sugeriram uma possível relação entre o SJS/NET e a utilização concomitante de mebendazol e metronidazol. Por conseguinte, a utilização concomitante de mebendazol e de metronidazol deve ser evitada.
Fertilidade, gravidez e aleitamento	Os potenciais riscos associados à prescrição durante a gravidez, principalmente durante o primeiro trimestre, devem ser avaliados face aos benefícios terapêuticos expectáveis. Mebendazol é absorvido numa pequena extensão. Não se conhece se é excretado no leite materno no humano. Deste modo, deverá ter-se precaução quando se administra a mulheres que estejam a amamentar.
Efeitos indesejáveis	Nas doses terapêuticas recomendadas, é praticamente desprovido de efeitos secundários. Mebendazol é geralmente bem tolerado, no entanto, os doentes muito infestados, quando tratados, podem manifestar diarreia, vômitos e/ou dores abdominais. Outras reações adversas reportadas foram sonolência, prurido, cefaleias e vertigem.

	De ensaios clínicos, houve também notificação de aumento das enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, fosfatase alcalina) e alterações da função renal. Foram também reportadas reações adversas hematológicas como eosinofilia, diminuição da hemoglobina e leucopenia. Ocorreram casos raros de crises convulsivas associadas à administração de mebendazol, em particular em doentes com antecedentes pessoais de epilepsia. No decurso de um ensaio, ocorreram vários casos de síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>. Como neste ensaio mebendazol foi tomado em simultâneo com outros medicamentos, o nexo de causalidade não foi claramente estabelecido.
Sobredosagem	Nos doentes tratados com doses substancialmente superiores às doses recomendadas, ou tratados durante longos períodos, foram reportadas as seguintes reações adversas: alopecia, alterações reversíveis da função hepática, hepatite, agranulocitose, neutropenia e glomerulonefrite. Com exceção da agranulocitose e da glomerulonefrite, estas reações adversas também foram registadas em doentes tratados com as doses recomendadas de mebendazol. <u>Sintomas</u>: No caso de sobredosagem acidental podem surgir cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. <u>Tratamento</u>: Não existe nenhum antídoto específico. Na primeira hora após a ingestão pode realizar-se uma lavagem gástrica. Se eventualmente esta situação ocorrer, deve recorrer-se à utilização de laxantes para evacuação do conteúdo intestinal, procedendo-se em simultâneo ao tratamento da sintomatologia geral. Se for considerado adequado pode administrar-se carvão ativado.

Mebendazol

Classificação: anti-helmíntico de largo espectro, código ATC: P02CA03.

Mecanismo de ação: inibição da produção de microtúbulos, bloqueando a polimerização dos dímeros de tubulina nas células intestinais do parasita. Consequentemente, a absorção de glicose e as capacidades digestivas e reprodutivas do parasita são interrompidas, resultando na imobilização e morte do helminto.

Tempo de semivida: 2,5 a 5,5 horas em doentes com função hepática normal. Aproximadamente 35 horas em doentes com função hepática comprometida (colestase).

Absorção: é pouco absorvido no trato digestivo (cerca de 5 a 10%) o que o torna num medicamento eficaz para o tratamento de infeções helmínticas intestinais com muito poucos efeitos secundários. Após administração oral, cerca de 20% da dose atinge a circulação sistémica devido à incompleta absorção e ao extenso metabolismo de primeira passagem. As concentrações plasmáticas máximas são normalmente atingidas 2 a 4 horas após a administração. A administração com uma refeição rica em lípidos pode aumentar ligeiramente a biodisponibilidade.

Metabolismo: principalmente hepático. O metabolito primário é 2-amino-5-benzoilbenzimidazol, mas também é metabolizado a metabolitos hidróxi e hidroxiamino inativos. Todos os metabolitos são desprovidos de atividade anti-helmíntica.

Eliminação: cerca de 2% do fármaco administrado é excretado na urina e o restante nas fezes sob a forma de fármaco inalterado ou de um metabolito primário. Mebendazol, as formas conjugadas e seus metabolitos sofrem recirculação entero-hepática em alguma extensão, sendo excretados através da urina e da biliar.

Anexo 7 – Apresentação do Tema 1 à equipa da Farmácia da Cruz



Tema 1: Impacto da Desparasitação contra Helmintos Transmitidos pelo Solo na saúde das Crianças e das Grávidas



Adriana Cristina Rodrigues de Matos
Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Ulmos
Monitora: Dra. Maria Manuela de Figueiredo Ribeiro Ferreira
Porto, julho de 2023



Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Motivação



Na farmácia comunitária, frequentemente adultos com crianças solicitam antiparasitários de uso em humanos com a finalidade de realizar uma **desparasitação** de toda a família.

2

Fisiopatologia das infeções por Helmintos Transmitidos pelo Solo (HTS)

As infeções por HTS incluem as seguintes espécies:

Ascaris lumbricoides

Trichuris trichiura

Necator americanus e
Ancylostoma duodenale



Ovos presentes nas fezes humanas de indivíduos infetados, que por sua vez contaminam o solo em zonas onde o saneamento é deficiente.

3

Grupos populacionais em risco



Grupos populacionais em maior risco de morbilidade atribuível a HTS:

-  **crianças em idade pré-escolar** (entre os 24 e os 59 meses), (310 milhões, em 2018)
-  **crianças em idade escolar** (entre 5 e 12 anos ou 14 anos) e (762 milhões, em 2018)
-  **mulheres em idade fértil** (entre os 15 e os 49 anos). (69 milhões de grávidas, em 2018)

EPIDEMIOLOGIA

Ascaris lumbricoides

As infeções por HTS incluem as seguintes espécies:

Ascaris lumbricoides
Ascariase
Lombrigas



As infeções por *Ascaris lumbricoides* apresentam uma maior prevalência em **crianças < 5 anos**.

Alterações na digestão e absorção de nutrientes a nível humano e consequente perda dos mesmos.

FISIOPATOLOGIA

Ancilostomídeos

As infeções por HTS incluem as seguintes espécies:



Ancylostoma duodenale



Necator americanus



Os **vermes adultos** incorporam-se na parede intestinal, causando anemia através da ingestão do sangue do hospedeiro.



As **crianças** com infeção crónica por Ancilostomíase e anemia têm atrasos no desenvolvimento cognitivo e físico.

Na **gravidez**, poderá observar-se:

- baixo ganho de peso durante a gravidez;
- maior risco de infeção;
- baixo peso à nascença;
- taxas de mortalidade perinatal mais elevadas.



FISIOPATOLOGIA

Diretrizes de tratamento da OMS

Aplicável quando **prevalência** de qualquer uma das infecções por HTS seja **igual ou superior a 20%**

Data: 2017/2018



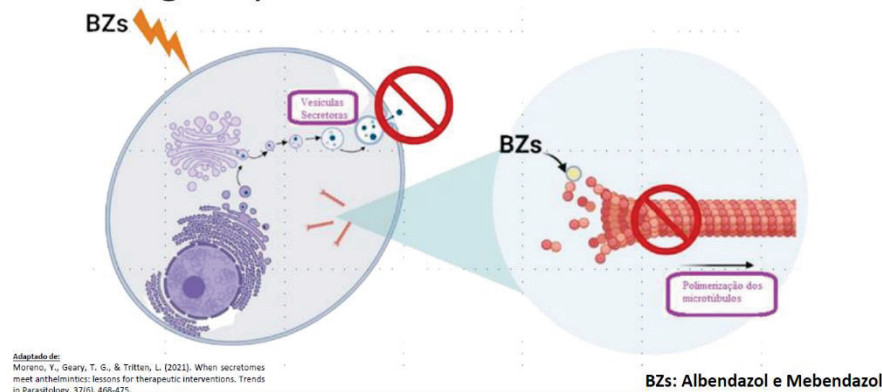
1. Crianças em idade pré-escolar e em idade escolar
 - a. Desparasitação: dose única anual ou bianual (administração semestral quando a prevalência for superior a 50%) com Albendazol (400 mg) ou Mebendazol (500 mg).
 - b. Se crianças pequenas (12-23 meses de idade): Albendazol (200 mg)
2. Adolescentes não grávidas (10-19 anos de idade)

Prevalência considerada entre raparigas adolescentes não grávidas e mulheres não grávidas em idade fértil

 - a. Desparasitação: dose única anual ou bianual (administração semestral se a prevalência for superior a 50%) com Albendazol (400 mg) ou Mebendazol (500 mg).

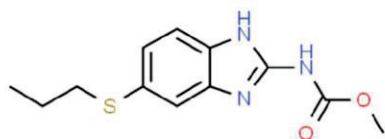
FARMACOTERAPIA

Mecanismo de ação de anti-helmínticos de largo espectro



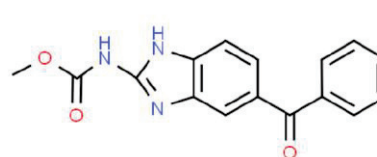
FARMACOTERAPIA

Albendazol



Medicamento Sujeito a Receita Médica

Mebendazol



Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

	Albendazol	Mebendazol
Ação terapêutica	Anti-helmínticos de largo espectro, apresentando atividades larvicida, ovicida e vermífida.	
Tempo de semivida	8 a 12 horas (dose única, 400 mg)	2,5 a 5,5 horas
Metabolismo	O seu metabolito principal (Sulfóxido de Albendazol) é ativo contra as infeções sistémicas.	Metabolitos desprovidos de atividade anti-helmíntica.

FARMACOTERAPIA

Exceções à efetividade da dose única oral nas HTS de Albendazol ou Mebendazol

Estudo	Resultados/Conclusão
Keiser, J., & Utzinger, J. (2008). Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. JAMA, 299(16), 1937–1948.	- Tratamento de <i>T. trichiura</i> é insatisfatório: Albendazol (28%); Mebendazol (36%).
Moser, W., Schindler, C., & Keiser, J. (2017). Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.), 358, j4307.	- Fármacos com baixa eficácia contra <i>T. trichiura</i> : Mebendazol com maior taxa de cura 42,1% e taxa de redução de ovos 66,0%.

FARMACOTERAPIA

Norma DGS para Parasitoses em Idade Pediátrica

Prevalência em Portugal: entre 0% e 5,9% → Não se aplicam recomendações da OMS
Data da norma: 2017

(Xavier, V., et al, Desparasitação intestinal sistemática em idade pediátrica: uma revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, 28(3), 178-186 (2012))

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE	 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	 DGS 1899 Direção-Geral da Saúde
 Francisco Henrique Moura George		
NORMA		
NÚMERO: 006/2017 DATA: 12/06/2017 ASSUNTO: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Parasitoses em Idade Pediátrica PALAVRAS-CHAVE: Parasitose, diagnóstico, tratamento e referenciação PARA: Médicos do Sistema de Saúde CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dgs@dgs.min-saude.pt)		

Não deve ser prescrito tratamento preventivo contra parasitas intestinais (Grau de Recomendação IIb, Nível de Evidência B).

Objetivo

Revisitar as normas orientadoras da OMS (2017/2018) e da DGS (2017) para o tratamento de infeções por HTS à luz da sua efetividade demonstrada em estudos recentes.

Metodologia

1. Delimitação do objeto de estudo

- Terapêuticas de toma única com fármacos disponíveis no mercado português:
 - Albendazol (MSRM)
 - Mebendazol (MNSRM)

2. Revisão bibliográfica de efeitos da desparasitação nas comunidades

- Tipo de artigos: revisões sistemáticas, sempre que possível com meta-análise
- Regiões: endêmicas e não-endêmicas
- Populações: de risco, como definidas pela OMS



Exemplo de Query: ("Parasitic Diseases"[MeSH Terms] OR "Antiparasitic Agents"[MeSH Terms]) AND (child*[Title/Abstract] OR adolescent[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] AND (helminth*[Title/Abstract] OR worm*[Title/Abstract]) AND (prevent* OR prophylax*))

850 resultados

-> 24 revisões sistemáticas/meta-análises analisadas

13

Desparasitação de crianças em idade pré-escolar

Efeitos no crescimento

Desparasitação não mostrou benefícios consistentes para os indicadores de mortalidade, anemia ou crescimento em crianças (< 5 anos) ou mulheres em idade fértil.

Thayer, W. M., et al (2017). Effects of deworming on child and maternal health: a literature review and meta-analysis. BMC public health, 17(suppl 4), 620.

Detetada uma associação entre a desparasitação e a redução do atraso no crescimento. Relação entre a desparasitação e a melhoria do peso não foi encontrada. Fornecimento de provas para apoiar a desparasitação de crianças em idade pré-escolar.

Lo, N. C., et al (2018). Deworming in pre-school age children: A global empirical analysis of health outcomes. PLoS neglected tropical diseases, 12(5), e0006500.



Rastreio e tratamento em comparação com Albendazol anual proporcionaram resultados semelhantes de crescimento nas crianças em idade pré-escolar.

Gasparinho, C., et al (2021). Impact of Annual Albendazole versus Four-Monthly Test-and-Treat Approach of Intestinal Parasites on Children Growth-A Longitudinal Four-Arm Randomized Parallel Trial during Two Years of a Community Follow-Up in Bengo, Angola. Pathogens (Basel, Switzerland), 10(3), 309.

RESULTADOS

14

Desparasitação de crianças em idade escolar

Efeitos na prevalência

A prevalência global reduziu para 16,4%, após duas rondas de Desparasitação em Massa.

Okoro, C., et al (2016). Monitoring the impact of a national school-based deworming programme on soil-transmitted helminths in Kenya: the first three years, 2012 - 2014. Parasites & vectors, 9(1), 408.

Número previsto de crianças infetadas com qualquer espécie de HTS diminuiu substancialmente entre 2007 e 2011, mas em 2014 houve um aumento no número previsto de crianças infetadas com *A. lumbricoides* e *T. trichiura*.

Assoum, M., et al (2017). Spatiotemporal distribution and population at risk of soil-transmitted helminth infections following an eight-year school-based deworming programme in Burkina Faso, 2007-2014. Parasites & vectors, 10(1), 583.

Desparasitação em massa conduziu a maior redução da prevalência em crianças do que a desparasitação direcionada (ancilostomíase ou *Ascaris lumbricoides*).

Clarke, N. E., et al (2017). Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England), 389(10066), 287-297.



RESULTADOS

15

Desparasitação de crianças em idade escolar

Efeitos na prevalência

Prevalência **diminuiu** em 2016, comparativamente a 2008: *Ascaris lumbricoides* 4,4% versus 6,6%, *Trichuris trichiura* 0,7% versus 1,8%, ancilostomíase 14,9% versus 38,5%, e qualquer HTS 18,3% versus 48,3%, respetivamente.

Bah, Y. M., et al. (2019). Soil-transmitted helminth infection in school age children in Sierra Leone after a decade of preventive chemotherapy interventions. *Infectious diseases of poverty*, 8(1), 41.

Desparasitação em massa **poderá reduzir a prevalência** de *Ascaris*, *Trichuris* e ancilostomídeos em 58%, 36% e 57%, respetivamente. Efeito da educação para a saúde, WASH e suplementação de ferro na prevalência de HTS, foi inconclusivo.

Naqvi, F. A., et al. (2022). Interventions for Neglected Tropical Diseases among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 149(suppl 5), e202105382E.

Prevalência moderada de HTS e uma intensidade média apesar das sete rondas de Desparasitação em Massa anuais repetidas.

Masuku, J., et al. (2023). Understanding factors responsible for the slow decline of soil-transmitted helminthiasis following seven rounds of annual mass drug administration (2012-2018) among school children in endemic counties of Kenya: A mixed method study. *PLoS neglected tropical diseases*, 17(5), e0011310.



RESULTADOS

16

Desparasitação de crianças em idade escolar

Efeitos na anemia/ na cognição/ no crescimento

Desparasitação em Massa para **teve pouco efeito** sobre o crescimento, o rendimento escolar, a cognição, a frequência escolar, a qualidade de vida e os efeitos adversos em crianças de zonas endémicas de helmintíases.

Welch, V. A., et al. (2017). Mass deworming to improve developmental health and wellbeing of children in low-income and middle-income countries: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Global health*, 5(1), e40-e50.

Estudo fornece apoio empírico para um **benefício** cognitivo e educacional da desparasitação.

Pabalan, N., et al. (2018). Soil-transmitted helminth infection, loss of education and cognitive impairment in school-aged children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(1), e0005523.

Estudo **reforçou argumento contra a desparasitação** em massa a nível populacional, encontrando pouco efeito no estado nutricional ou na cognição. No entanto, as crianças com infeções de maior intensidade poderão beneficiar mais.

Welch, V. A., et al. (2019). Mass deworming for improving health and cognition of children in endemic helminth areas: A systematic review and individual participant data network meta-analysis. *Campbell systematic reviews*, 15(4), e1358.



RESULTADOS

17

Desparasitação de crianças em idade escolar

Efeitos na anemia/ na cognição/ no crescimento

Programas de saúde pública **não parecem melhorar** a altura, a hemoglobina, a cognição, o desempenho escolar ou a mortalidade.

Taylor Robinson, D. C., et al. (2019). Public health deworming programmes for soil-transmitted helminths in children living in endemic areas. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD000372.

O **número total de crianças anémicas previstas diminuiu** de 443 657 (2008) para 232 304 (2011), **com um ressurgimento após a interrupção do programa** em 2010 (para 480 605). Recomenda-se que os programas de Desparasitação em Massa sejam dirigidos a HTS sejam complementados com intervenções específicas para a anemia.

Asoum, M., et al. (2022). Impact of a 5-Year Mass Drug Administration Programme for Soil-Transmitted Helminthiasis on the Spatial Distribution of Childhood Anaemia in Burundi from 2007 to 2021. *Tropical medicine and infectious disease*, 7(10), 307.



RESULTADOS

18



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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