



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Pinto Tavares

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Pinto Tavares

Farmácia Matosinhos Sul

1 de fevereiro de 2023 a 31 de julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a Gisela Pinto

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 14 de setembro de 2023

Inês Pinto Tavares

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido no âmbito da unidade curricular Estágio, que consistiu na realização de um estágio curricular com a duração de seis meses em Farmácia Comunitária na Farmácia Matosinhos Sul.

A **Parte 1** do relatório inicia-se com uma breve contextualização do estágio na Farmácia Matosinhos Sul, acompanhado com um cronograma de atividades desenvolvidas.

De seguida são apresentadas quatro atividades, em que três delas surgiram no âmbito de questões durante o atendimento ao balcão e uma delas consistiu numa formação interna dada à equipa da farmácia.

A **Atividade 1** consistiu na revisão da prescrição de uma posologia exacerbada de prednisolona a 20 mg, a **Atividade 2** constou de uma formação interna desenvolvida para a equipa da Farmácia Matosinhos Sul sobre o tema “Dermatofitoses e aconselhamento farmacêutico”, a **Atividade 3** abrange a resposta a uma questão feita por uma cliente durante o atendimento, nomeadamente, se a suplementação com arroz vermelho poderá substituir a utilização de estativas em pacientes com hipercolesterolemia, e, por fim, a **Atividade 4** surgiu no sentido de compreender de que forma diferentes pesos molecular do ácido hialurónico poderão desencadear diferentes atividades inflamatórias pelo organismo, após terem sido relatadas erupções cutâneas provocadas pela utilização de produtos com ácido hialurónico de baixo peso molecular.

A **Parte 2** é composta por dois temas de desenvolvimento.

O **tema 1** foca-se na utilização de duas substâncias psicotrópicas, o metilfenidato e o Dimesilato de lisdexanfetamina no controlo dos sintomas da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, fazendo inicialmente um enquadramento sobre o diagnóstico tardio desta perturbação.

Por fim, o **tema 2** foca-se na utilização de probióticos no alívio da sintomatologia associada às doenças inflamatórias intestinais e à síndrome do intestino irritável, abordando a fisiopatologia e estirpes mais eficazes para cada uma das situações.

Agradecimentos

Gostava de agradecer em primeiro lugar à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela formação de excelência que confere a todos os seus estudantes, e por todas as oportunidades de aprendizagem que nos são concedidas ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Será difícil dizer adeus a este lugar que foi a minha segunda casa nos últimos cinco anos.

Agradecer à Professora Doutora Lucília Saraiva pela rápida disponibilidade e pelo auxílio prestado enquanto professora orientadora da Unidade Curricular “Estágio”.

Agradecer aos meus pais e ao Jotinha por me terem encorajado a seguir este caminho que só imaginei percorrer nos meus sonhos, e pelo amor imensurável que me fizeram sentir em todos os momentos, desde o primeiro dia, até ao fim. E agradecer a toda a minha família pelo apoio que me prestaram.

Agradecer ao Miguel pelo amor e carinho sem fim e por ter estado ao meu lado durante todo este percurso, sendo sempre a fonte inesgotável da força e motivação que eu preciso para nunca desistir dos meus sonhos. Mesmo que escrevesse uma lista, nunca seria o suficiente para agradecer por tudo o que ele faz por mim.

Agradecer à Bia, ao Eduardo, à Guida, à Bárbara e à Rita, por terem preenchido estes cinco anos com momentos lindos, e terem tornado esta viagem pela FFUP inesquecível. É um gosto chegar ao final desta etapa com os mesmos com quem comecei!

Agradecer a todos as associações e núcleos que integrei por me lembrarem tudo o que é ser estudante e por me terem ensinado tanto sobre a gestão do meu tempo pessoal e ainda mais sobre trabalhar noutras áreas do meu interesse.

Por fim, agradecer à Dr^a Gisela Pinto por todo o acompanhamento ao longo do estágio e a toda a equipa da Farmácia Matosinhos Sul por me terem tratado sempre como parte da equipa e me terem ensinado tanto sobre farmácia durante estes seis meses de estágio. Sem dúvida que me fizeram apaixonar pela prática de farmácia comunitária.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	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.....	2
3-Atividades.....	4
Atividade 1: Revisão de prescrição de Lepicortinolo 20 mg.....	4
Atividade 2: Formação interna sobre “Dermatofitoses e aconselhamento farmacêutico”.....	5
Atividade 3: A suplementação com arroz vermelho poderá substituir o tratamento com estatinas em pacientes com hipercolesterolemia?.....	6
Atividade 4: Poderão moléculas de Ácido Hialurónico de diferentes pesos moleculares induzir respostas inflamatórias diferentes?.....	9
 PARTE 2. Temas de desenvolvimento.....	11
Tema 1 – A utilização do metilfenidato e do Dimesilato de lisdexanfetamina no controlo dos sintomas da Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção.....	11
1.1 Introdução.....	11
1.2 PHDA.....	11
1.3 A via da função executiva e a via de motivação na PHDA.....	13
1.4 Sistema dopaminérgico e possível correlação com a PHDA.....	14
1.5 Tratamento da PHDA.....	16
1.6 Dispensa de Psicotrópicos em Portugal.....	17
1.7 Metilfenidato.....	18
1.8 Dimesilato de Lisdexanfetamina.....	21

1.9 Observações finais.....	25
Tema 2 – O impacto dos probióticos no alívio dos sintomas associados a doenças inflamatórias intestinais e à síndrome do intestino irritável.....	26
2.1 Introdução.....	26
2.2 Introdução aos Probióticos.....	26
2.3 A microbiota intestinal.....	27
2.4 Doenças inflamatórias intestinais.....	28
2.5 Doença de Crohn.....	29
2.6 Colite Ulcerosa.....	31
2.7 Síndrome do intestino irritável.....	32
2.8 Probióticos: eficazes nas DII e na SII?.....	33
2.9 Aconselhamento Farmacêutico.....	35
2.10 Observações finais.....	36
Conclusão global.....	37
Bibliografia.....	38
Anexos.....	49

Índice de Figuras:

Figura 1: Estrutura molecular da dopamina.....	14
Figura 2: Estrutura molecular do metilfenidato.....	18
Figura 3: Estrutura molecular do dimesilato de lisdexanfetamina.....	22
Figura 4: Estrutura molecular da dexanfetamina.....	22

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas durante o estágio curricular na Farmácia Matosinhos Sul.....	2
---	---

Índice de Anexos:

Anexo 1: Material de divulgação para as redes sociais da Farmácia Matosinhos Sul.....	49
Anexo 2: <i>Powerpoint</i> de apoio à apresentação “Dermatofitoses e Aconselhamento Farmacêutico” para a equipa da Farmácia Matosinhos Sul.....	50

Lista de abreviaturas

AH – Ácido Hialurónico

ATG16L1 – *Autophagy Related 16 Like 1*

CYP – Citocromo P450

DAT – Transportadores de Dopamina

DC – Doença de *Crohn*

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DRD – Recetor dopaminérgico

FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

FMS – Farmácia Matosinhos Sul

GI – Gastrointestinal

HMG CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A

HTR1B – Recetor da serotonina humana 1B

IFN- γ – Interferão-gama

IL – Interleucina

LDL – *Low-density lipoprotein* (lipoproteínas de baixa densidade)

LPS – Lipopolisacarídeos

MAO – Monoamina oxidase

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MUC – Mucina

NF-kB – Fator Nuclear K B

NOD2 – *Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

PPA – 2-fenil-2-piperidilacético

PVP – Preço de venda ao público

RNA – Ácido ribonucleico

SII – Síndrome do Intestino Irritável

TH – *T helper* (linfócitos)

TLR – *Toll-like receptors* ou recetores do tipo toll

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

Treg – Linfócitos T reguladores

UC – Colite Ulcerosa

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular, que teve a duração de 6 meses em farmácia comunitária, realizou-se na Farmácia Matosinhos Sul, desde o dia 1 de fevereiro de 2023 até ao dia 31 de julho de 2023. Durante o estágio recebi a orientação da Dr^a. Gisela Pinto, Diretora Técnica da FMS, e também o auxílio da restante equipa de colaboradoras nas diversas tarefas associadas à Farmácia Comunitária.

A FMS funciona todos os dias das 9h às 22h (inclusive fim-de-semana e feriados), e está localizada no nº 249 da Rua Sousa Aroso, em Matosinhos, e encontra-se situada junto à Praia de Matosinhos e ao Hotel *Four Points by Sheraton*, sendo, portanto, uma farmácia bastante movimentada e frequentada por um grande número de turistas, tendo sido necessária uma frequente comunicação em inglês e espanhol.

Possui um sistema de arrumação com robô, tornando mais rápido o acesso aos medicamentos durante o atendimento, e permitindo uma dispensa imediata dos medicamentos através do sistema operativo Sifarma.

Realiza serviços de medição de parâmetros bioquímicos como medição da pressão arterial, medição dos valores de glicemia, ácido úrico e colesterol total, e também realiza a administração de injetáveis, inclusive vacinas, e, pontualmente existem as consultas de podologia.

Na FMS é comercializada uma grande variedade de marcas cosméticas, sendo realizadas várias formações à equipa para conhecimento sobre as gamas de produtos, e, pontualmente, ocorre a visita de conselheiros de determinada marca, para esclarecerem possíveis dúvidas dos clientes sobre os produtos e auxiliarem na construção de rotinas.

Na FMS existe também a preparação de manipulados homeopáticos que são solicitados pelos pacientes, após aconselhamento com especialistas homeopáticos.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1: Cronograma de atividades realizadas durante o estágio curricular na FMS

	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
<i>Backoffice</i>	X	X	X	X	X	X
Atendimento com acompanhamento	X	X	X			
Atendimento autônomo			X	X	X	X
Preparação de manipulados (Homeopatia)			X	X	X	X
Arrumação de armazém	X	X	X	X	X	X
Reposição de produtos	X	X	X	X	X	X
Rotação de Lineares			X	X	X	X
Verificação de validade e inventário		X	X	X	X	X
Trabalho com Robô	X	X	X	X	X	X
Medição parâmetros bioquímicos			X	X	X	X
Formações	X	X	X	X	X	X
Redes Sociais	X	X	X	X	X	X

No trabalho a nível de *backoffice* tive a oportunidade de realizar a gestão e receção de encomendas que me permitiu um melhor conhecimento das classes terapêuticas tanto dos MSRM como dos MNSRM, bem como a gestão e regularização de devoluções. A partir do mês de abril tive a oportunidade de realizar a encomenda diária aos fornecedores tentando perceber quais eram as necessidades de stock e avaliando as saídas. Também tive a oportunidade de realizar tarefas como a verificação do receituário e auxílio no fecho do mês.

Ao longo do estágio, fui assistida pela equipa no âmbito da dispensa de produtos e do aconselhamento ao paciente, tendo observado atendimentos e feito atendimentos com acompanhamento nos primeiros 3 meses de estágio. Neste período tive a oportunidade de aprender mais sobre o aconselhamento de MNSRM e de cosméticos consoante as necessidades pessoais de cada paciente. Também relativamente aos MSRM tive a oportunidade de conhecer um pouco mais sobre as classes terapêuticas com o auxílio da equipa, e aprendi como consultar as ferramentas que tenho ao meu alcance para auxiliar no esclarecimento de dúvidas do paciente.

A partir do mês de abril tive a oportunidade de colaborar na preparação de medicamentos homeopáticos, que nos eram solicitados por pacientes ou por outros estabelecimentos farmacêuticos, sendo necessário primeiro confirmar se tínhamos a matriz disponível na nossa biblioteca de matrizes. Na FMS estão disponíveis os medicamentos homeopáticos na forma de grânulos, glóbulos ou gotas, que são realizados consoante a solicitação do cliente.

Na FMS maior parte da arrumação de medicamentos é feita no robô, de forma praticamente automática (para os MSRM – por apresentarem um *Data Matrix*) e de forma manual (para os MNSRM) onde temos de inserir a data de validade e validar o CNP. Por vezes, o robô

apresenta erros (por exemplo, caixas presas ou danificadas) sendo necessário corrigir erros de forma manual, entrando no robô.

Os restantes produtos de venda livre, bem como excedentes de produtos cosméticos são guardados no armazém, sendo que ao longo do estágio tive a oportunidade de organizar esse armazém, e de fazer a reposição dos produtos expostos na farmácia. Sazonalmente, fiz a rotação de lineares, de acordo com datas festivas ou então de acordo com a maior procura do público (como por exemplo, protetores solares expostos no verão, cremes gordos e cremes de mãos expostos no inverno).

A partir do mês de abril, com o aumento do número de MSRM com mudança de Preço de Venda ao Público (PVP), criei um espaço fora do robô onde guardamos medicamentos com PVP novo, para fazer uma diferenciação daqueles que estavam no robô com PVP antigo e ainda em vigor, tendo organizado alfabeticamente os produtos com respetivos CNP num ficheiro de *Excel* para que fosse mais fácil a procura quando não houvesse já nenhum produto com PVP antigo dentro do robô.

Ao longo do estágio auxiliei também no processo de verificação de validades e posterior atualização no sistema, bem como verificação do inventário por marca, para detetar possíveis erros de stock.

Tive a oportunidade de fazer a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos tais como, a medição da pressão arterial, a medição da glicemia, do ácido úrico e do colesterol total, e a comparação com os valores padrão, ou então com os valores registados do paciente.

Participei em formações tanto internas (dadas à equipa na farmácia) como externas (deslocação ao local), na área da suplementação alimentar, dos MNSRM e dos cosméticos, das quais posso destacar: *Caudalie, Filorga, Théa, Bioderma, Uriage, Aпивita, Nutricia, Pharma Nord, L'oreal/Cosmética Activa (La Roche Posay, Vichy, Cerave e Skinceuticals), René Furterer, ISDIN, Depuralina, Strepfen, Nan e Aptamil*. Estas formações permitiram um maior conhecimento nas gamas de produtos de cada marca, bem como as suas funcionalidades, auxiliando num aconselhamento farmacêutico personalizado ao doente.

Auxiliei também na produção de conteúdo de design gráfico, no âmbito de dias comemorativos ou divulgação de campanhas promocionais, tanto para as redes sociais como para divulgação física a nível da farmácia como apresento no **Anexo 1**.

No dia 10 de julho tive a oportunidade de realizar uma formação interna para a equipa da FMS sobre dermatofitoses e enquadrar uma perspetiva de aconselhamento farmacêutico dependendo do caso clínico, tal como pormenorizo na **Atividade 2**.

Atividade 1: Revisão de prescrição de Lepicortinolo 20 mg

Durante o atendimento ao balcão deparei-me com uma situação de uma prescrição de *Lepicortinolo 20 mg* (Prednisolona a 20 mg) pelas suas propriedades anti-inflamatórias para uma paciente que tinha feito uma intervenção no dentista. A indicação médica seria para fazer três comprimidos, duas vezes ao dia (de doze em doze horas), durante uma semana, isto é a administração de 120 mg de prednisolona diários, acompanhados de uma pausa brusca da toma da medicação. Não houve, portanto, a indicação para a paciente iniciar a administração medicamentosa de forma gradual, nem a indicação para a realização de um posterior desmame.

De forma a tentar perceber o motivo de uma indicação de administração de uma dose diária tão elevada de prednisolona, questionei a paciente se já tomava alguma medicação que justificasse o aumento das doses de manutenção de prednisolona, mas a resposta foi negativa. Além disso a paciente não sofria de nenhuma patologia adjacente.

A prednisolona é um glucocorticoide com uma atividade mais intensa que a hidrocortisona, utilizada principalmente pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antialérgicas, mas nalgumas situações também é indicada para reduzir respostas imunes exacerbadas, para a inibição do desenvolvimento de células malignas ao nosso organismo (propriedades antineoplásicas), pelas suas propriedades vasoconstritoras e pelas suas propriedades anti-edematosas.^{[1],[2]} A prednisolona apresenta atividade anti-inflamatória que se deve ao facto de ser agonista dos recetores dos glucocorticoides, sendo que a sua ligação a esses mesmos recetores vai provocar alterações a nível da expressão de determinados genes e, por sua vez inibir a produção de citocinas pro-inflamatórias, ao mesmo tempo que induz a produção de sinais anti-inflamatórios.^{[3],[4]}

Consultando o Resumo de Caraterísticas do Medicamento (RCM) correspondente percebi que a dose média diária para adultos pode variar entre os 10 mg e os 100 mg, no entanto, não está estabelecido nenhum valor para dose máxima.^[1]

Deve-se constatar que não é aconselhado fazer uma pausa repentina na administração de prednisolona, principalmente se a prednisolona estivesse a ser tomada há muitas semanas e/ou em doses elevadas diariamente (mais de 40 mg diários), podendo levar a um agravamento do problema de saúde adjacente ou provocar efeitos adversos tais como dores corporais intensas e estados de cansaço e fraqueza associados.^[5]

Neste caso em específico, podemos perceber que a dose diária que foi recomendada pelo médico é considerada elevada mesmo apesar de a duração do tratamento não ter sido muito longa, portanto, o ideal, seria fazer uma descontinuação gradual da administração de qualquer das formas. Além disso o ideal seria fazer as administrações de manhã, e não à noite, uma vez que as

tomas noturnas induzem a cessação do pico matinal de libertação da hormona adrenocorticotrófica, resultando num maior risco de insuficiência adrenal (isto quando em doses elevadas ou tomas continuas há muitas semanas).^[6]

Após contacto direto com o médico, percebeu-se que tinha havido um erro na posologia sendo muito mais reduzida que a indicação inicial, bem como um equívoco na indicação do modo de administração na receita eletrónica e, de facto, o indicado era fazer uma redução da dose gradualmente: nos primeiros dois dias fazer três comprimidos de Lepicortinolo 20 mg, uma vez ao dia, depois, nos três dias seguintes passar a tomar dois comprimido, uma vez ao dia, e passando finalmente para a administração de um comprimido, uma vez ao dia nos últimos dois dias. A paciente foi posteriormente informada da forma de administração correta, que nos foi transmitida pelo médico, evitando a administração de dosagens elevadas de forma contínua e com uma interrupção brusca.

Esta atividade permitiu-me consciencializar sobre a importância da avaliação das prescrições médicas antes da dispensa de qualquer medicamento, tanto para fornecer o melhor aconselhamento farmacêutico ao doente como para zelar pelo uso seguro do medicamento.

Atividade 2: Formação interna sobre “Dermatofitoses e aconselhamento farmacêutico”

Decidi desenvolver um *powerpoint* para ser enquadrado numa formação interna para a equipa com o tema “Dermatofitoses e aconselhamento farmacêutico” uma vez que era um tema com o qual entrávamos muito em contacto durante os atendimentos, abordando uma perspetiva geral das dermatofitoses e destacando algumas das tinas mais comuns (tinha da barba, tinha do couro cabeludo, tinha corporal, tinha crural e tinha do pé/ pé de atleta), bem como as suas apresentações clínicas e tratamentos recomendados.

O documento auxiliar da apresentação encontra-se no **Anexo 2** com a respetiva citação de fontes bibliográficas usadas para a construção do material.

Para todos os casos decidi apresentar uma perspetiva do aconselhamento farmacêutico quando perante estas situações, tanto a nível de medidas farmacológicas (aconselhamento de MNSRM) que poderiam ser usadas como adjuvantes do tratamento recomendado pelo médico como a nível de medidas não farmacológicas, como alterações no estilo de vida para evitar o agravamento da apresentação clínica da dermatofitose ou mesmo para evitar um reaparecimento da problemática.

As dermatofitoses são infeções provocadas por fungos dermatófitos. Estes são queratinofílicos, isto é, segregam queratinases, enzimas que degradam a queratina e outras

proteínas constituintes dos tecidos queratinizados, usando os produtos dessa digestão para o seu desenvolvimento. Para além disso, estas enzimas induzem a secreção de mediadores inflamatórios tais como as citocinas e as interleucinas que por sua vez vão convocar células efetoras de imunidade inata e mais tarde células efetoras de imunidade adquirida. O desenvolvimento da infeção fúngica está também dependente da suscetibilidade do próprio doente, sendo modulada por fatores como a resposta imunológica individual, a idade e a presença de comorbilidades.

Estas infeções fúngicas em humanos são provocadas geralmente por fungos dos géneros *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton spp.* e a transmissão geralmente ocorre através do contacto direto com animais ou humanos infetados por dermatófitos, havendo raras exceções em que a transmissão ocorre através do solo.^{[7],[8]} No caso da tinha do cabeludo (*Tinea capitis*) a transmissão ocorre muito frequente por via de fómites, isto é, objetos que transportam o agente infeccioso em questão, fazendo com que esta tinha seja uma das dermatofitoses mais contagiosa, devido à transmissão da infeção por intermédio da partilha de objetos pessoais.^[9]

Relativamente ao tratamento destas infeções fúngicas, é de denotar que no caso da *Tinea barbae* e da *Tinea capitis* é necessária a administração de antifúngicos por via oral, tais como a Terbinafina, o Itraconazol e o Fluconazol, cuja dose de administração vai ser indicada pelo médico prescritor consoante a manifestação clínica da infeção. Pode também ser feita administração sistémica de corticosteroides quando temos apresentação inflamatória com a associação de lesões designadas querion. No aconselhamento em farmácia comunitária, podemos recomendar tratamentos tópicos com antifúngicos como adjuvantes da terapêutica farmacológica oral (porque como tratamento único não são suficientemente eficazes), como pomadas ou cremes no caso da *Tinea barbae* e champôs no caso da *Tinea capitis*.^{[7],[9]} Já no caso da *Tinea corporis* (caraterizada por lesões em forma de anel), da *Tinea Cruris* e da *Tinea pedis* geralmente é suficiente a utilização de antifúngicos de aplicação tópica, recorrendo-se a terapêutica sistémica apenas em situações de lesões extensas e/ou persistentes. Nestas situações podemos aconselhar também a utilização de pós cutâneos, para manutenção das zonas afetadas secas.^{[10],[11],[12]}

Durante o aconselhamento podemos intervir também no sentido da recomendação de medidas não farmacológicas que possam ajudar o paciente a lidar com a problemática, impedindo a exacerbação da apresentação clínica, ou o reaparecimento da dermatofitose após o tratamento completo.

Atividade 3: A suplementação com arroz vermelho poderá substituir o tratamento com estatinas em pacientes com hipercolesterolemia?

Durante um atendimento, uma paciente idosa polimedicada comentou comigo que lhe foi recomendado por um conhecido começar a fazer o suplemento Bioactivo Arroz Vermelho 2,5 mg (que apresenta uma concentração de 83,3 mg de arroz vermelho fermentado, dos quais 2,5 mg correspondem a monacolina k) para a ajudar a baixar os níveis de Colesterol LDL.

Consultando o folheto informativo do respetivo suplemento alimentar e tendo em conta que a paciente tinha uma idade superior a 70 anos, sofria de hipercolesterolemia e já era medicada com estatinas para o controlo da situação, recomendei que não comprasse o suplemento, uma vez que a marca alega que o suplemento não deve ser consumido por adultos com mais de 70 anos nem por pessoas medicadas com Estatinas a não ser que tenha havido uma indicação médica. Portanto, o suplemento não deve ser combinado com qualquer terapêutica farmacológica usada para o controlo do colesterol.^[13]

Posteriormente, a familiar que acompanhava a paciente, referiu que tinha o “colesterol alto” e que ainda não era medicada para o controlo desta situação, e questionou o que seria melhor para resolver o problema: uma estatina ou o suplemento alimentar em questão? Em primeiro lugar, vinculei que a indicação do início do tratamento com uma estatina tinha de ser feita por um médico. No entanto, questionei-me, poderá um suplemento alimentar com arroz vermelho na composição substituir uma terapêutica medicamentosa com estatinas?

A fermentação de arroz pela levedura *Monascus purpureus* origina o designado arroz vermelho fermentado, e este processo de fermentação vai desencadear a formação de monacolinhas. Dentro das monacolinhas podemos destacar a Monacolina K, uma molécula estruturalmente semelhante à lovastatina, mas que acaba por apresentar uma farmacodinâmica diferente, devido às distintas formas de bioativação metabólica que sofrem no organismo.^{[14],[15]}

As monacolinhas, tal como as estatinas, têm a capacidade de inibir a enzima HMG-CoA redutase (enzima responsável por uma etapa fulcral da síntese de colesterol) diminuindo a formação de mevalonato e, por sua vez, limitando o desencadear do processo de síntese do colesterol.^{[15],[16]}

Existem estudos que demonstram a eficácia dos suplementos de arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol LDL em doentes com hipercolesterolemia ligeira a moderada, no entanto, a eficácia comparativa da levedura de arroz vermelho com as estatinas é uma questão que permanece controversa, havendo conclusões muito heterogêneas entre os estudos publicados, bem como limitações, como destaco a seguir.^{[15],[16]}

Por exemplo, uma revisão sistemática publicada em 2016 avaliou a eficácia e segurança do arroz vermelho fermentado em comparação com a sinvastatina no tratamento da dislipidemia e, de acordo com os resultados interpolados é pressuposto que a levedura de arroz vermelho e a sinvastatina confirmam efeitos idênticos na redução do colesterol LDL e dos triglicerídeos. No

entanto, os ensaios usados foram considerados de baixa qualidade, e, para além disso, esses ensaios foram realizados em populações asiáticas, podendo não ser possível fazer uma extrapolação direta das conclusões para outras populações. Há, portanto, a necessidade de realizar ensaios clínicos com uma maior e mais diversa amostra de população.^[17]

Já em 2023 foram publicados os resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, feito numa população de 190 participantes com valores de colesterol LDL entre os 70 e os 190 mg/dl, em que os participantes foram randomizados para a toma diária de 5 mg de rosuvastatina, para a toma de suplementos alimentares ou placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da toma de suplementos alimentares em comparação com uma dose baixa de uma estatina, a rosuvastatina. Nenhum dos suplementos alimentares (inclusive a levedura de arroz vermelho) demonstrou uma diminuição significativa no colesterol LDL, em comparação com o placebo. Já a toma de baixas doses de rosuvastatina, reduziu os valores do colesterol total e dos triglicéridos, em comparação com os valores obtidos para os suplementos alimentares e o placebo. No entanto, o ensaio clínico foi feito numa amostra reduzida de população e o estudo tem conflitos de interesse declarados.^[18]

Para além de não haver evidência científica suficiente que comprove que de facto a levedura de arroz vermelho é tão ou mais efetiva que qualquer estatina no controlo da dislipidemia e de os estudos publicados para esta área apresentarem limitações, podemos ter implicados também problemas de segurança, uma vez que nem sempre os suplementos de levedura de arroz vermelho têm evidenciada a composição quantitativa em monacolina K, e apresentam citrinina na sua composição, uma micotoxina produzida no processo de fermentação com um potencial nefrotóxico para o paciente. Portanto é importante a declaração no rótulo da quantidade de monacolina K constituinte do suplemento e a priorização da criação de formulações com níveis reduzidos ou mesmo ausentes de citrinina na composição, para um melhor controlo da eficácia e segurança do produto. O suplemento Bioactivo Arroz Vermelho 2,5 mg, mencionado inicialmente, tem determinada a quantidade de 2,5 de monacolina K por cápsula, e a marca alega que foi desenvolvido em condições controladas, sem a presença de citrinina.^{[13],[15],[16]}

A utilização de suplementos alimentares de levedura de arroz vermelho com baixas concentrações de monacolina K (até 10 mg por cada dose) poderá ser benéfica para a saúde de pacientes com hipercolesterolemias ligeiras a moderadas que não tolerem a utilização de estatinas devido a efeitos adversos decorrentes das mesmas, como a mialgia e desconforto gastrointestinal. Em pacientes com hipercolesterolemias graves, não se pode concluir o mesmo.^{[15],[16]}

De qualquer das formas, a paragem na toma de estatinas é desaconselhada, de maneira a evitar um potencial risco cardiovascular, sendo que apenas um médico poderá indicar a paragem da terapia farmacológica com estatinas para substituição por suplementos alimentares de arroz vermelho, caso a situação clínica avaliada justifique.

Já no caso de pacientes que não estão a tomar medicação para o controlo dos valores do colesterol LDL, podemos aconselhar a utilização dos suplementos alimentares com levedura de arroz vermelho, no entanto, devemos sempre encorajar o paciente à execução de uma avaliação com o médico, para que possa perceber quais são as melhores opções para a sua situação, e avaliar se o suplemento será o suficiente para o controlo da dislipidemia.

Atividade 4: Poderão moléculas de Ácido Hialurónico de diferentes pesos moleculares induzir respostas inflamatórias diferentes?

O Ácido Hialurónico (AH) é um ingrediente muito procurado pelos consumidores na atualidade, e, no contexto de atendimento, notei um padrão de queixa frequente relativa a produtos cosméticos com o mesmo ou derivados do AH na sua composição. Os produtos em questão apresentavam formulações com AH em diferentes pesos moleculares, e os pacientes salientavam frequentes reações alérgicas cutâneas e o aparecimento de borbulhas e comedões numa pele que não era tão propensa ao desenvolvimento de acne. É de notar que também foi referido que aqueles produtos foram a única alteração ou adição recente à rotina normal.

Não nos podemos esquecer que o AH é apenas um constituinte no meio de tantos outros que constituem uma formulação, por isso seria errado considerarmos que a causa destas reações cutâneas foi provocada pelo AH isoladamente sem qualquer estudo do caso. Além disso cada pessoa pode reagir de uma forma diferente ao ingrediente ou mistura de ingredientes da formulação. Havendo tantos fatores em conta, seria complicado obter uma resposta conclusiva a esta questão, no entanto, suscitou-me curiosidade tentar perceber de que forma o nosso corpo atua quando em contacto com diferentes pesos moleculares de AH.

O AH é um glucosaminoglicano constituinte da matriz extracelular com propriedades aniónicas, sendo capaz de atrair moléculas de água e tendo a capacidade de absorver um volume de água mil vezes superior ao seu volume molecular, o que confere hidratação e volume à pele. Constitui também um filme fluído intercelular envolvendo as fibras de colagénio e de elastina, conferindo um maior preenchimento e elasticidade da pele. Com o envelhecimento, há uma diminuição da capacidade de produção de AH (bem como de colagénio e de elastinas) pelas nossas células, que resulta numa maior desidratação e perda de firmeza.^{[19],[20]}

A absorção de moléculas aplicadas topicamente, depende da sua capacidade de penetração no estrato córneo e um dos principais fatores determinantes é o peso molecular.^[21] Portanto, em preparações cosméticas, com formulações constituídas por moléculas de AH de diferentes pesos moleculares, as moléculas de AH de alto peso molecular apesar de conseguirem reter uma maior

quantidade de moléculas de água (principalmente proveniente da nossa pele) não conseguem penetrar profundamente na pele, ficando à superfície do estrato córneo. Por outro lado, moléculas de AH de baixo peso molecular conseguem atingir camadas mais profundas da epiderme, mas têm uma capacidade retentora de moléculas de água bastante inferior.^[22]

O AH de baixo peso molecular ao penetrar mais profundamente na epiderme, vai ser reconhecido como um “corpo estranho” induzindo a produção de mediadores inflamatórios de uma forma mais exacerbada, por sua vez o AH de alto peso molecular vai inibir esta mediação pro-inflamatória.^[23]

Estudos *in vitro* nos últimos anos têm vindo a demonstrar diferente indução de mediadores pro-inflamatórios, mediante apresentação de AH de diferentes pesos moleculares. Por exemplo, um estudo *in vitro* publicado em 2016 demonstrou que os macrófagos, principais células efetoras da imunidade inata, têm o seu fenótipo modulado de forma diferente, dependendo dos diferentes pesos moleculares de AH com o qual contacta, havendo também diferenças notórias na atividade enzimática e na indução da produção de citocinas pro-inflamatórias. Este estudo também concluiu que AH de baixo peso molecular está intimamente relacionado com a ativação da via clássica do complemento, uma vez que aumentam a expressão de genes pro-inflamatórios e de citocinas, e inibem a ativação da via alternativa do complemento, mais relacionada com a resolução do estado inflamatório. Quando há inflamação, os macrófagos promovem a criação de espécies reativas de oxigénio e é induzida a expressão de enzimas que clivam o AH, as hialuronidasas, e que ao clivar o AH vão exacerbar a resposta inflamatória. Resumidamente, macrófagos que contactaram com AH de alto peso molecular, tiveram uma menor expressão de genes e marcadores ativados pela via clássica do complemento e uma maior expressão de mediadores ativados pela via alternativa, e o contrário verificou-se para macrófagos em contacto com AH de baixo peso molecular. Há, no entanto, necessidade de execução de mais estudos na área.^{[23],[24]}

Interpolando os resultados de alguns ensaios, poderíamos encontrar aqui uma justificação para as reações cutâneas apresentadas pelos pacientes quando em contacto com as formulações cosméticas de AH, no entanto, para chegarmos a uma conclusão desse peso teríamos de acompanhar a situação clínica e avaliar as rotinas dos pacientes.

Em conclusão, em situações de aconselhamento cosmético, podemos indicar produtos com formulações de AH sobretudo pelas suas propriedades humectantes, em pacientes com a pele num estado desidratado. No entanto, quando estamos perante pacientes com pele mais sensível com tendência a reações alérgicas ou pacientes com patologias cutâneas, como a acne, devemos alertar para cautela na utilização de produtos em que existam grandes concentrações de AH de baixo peso molecular para evitar potenciais reações cutâneas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A utilização do metilfenidato e do Dimesilato de lisdexanfetamina no controlo dos sintomas da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

1.1 Introdução

Ao longo do estágio, apercebi-me que era cada vez mais recorrente o número de casos de pacientes que eram diagnosticados com perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) já em idade adulta, e geralmente esse diagnóstico decorria por consequência de um diagnóstico prévio dos filhos com o mesmo transtorno, mostrando a possibilidade da existência de fatores genéticos associados.

A PHDA geralmente é diagnosticada numa idade mais jovem, mas tem tendência a prevalecer até a uma idade adulta, onde está associada uma apresentação clínica com sintomatologia diferenciada e por vezes mais exacerbada do que em idades inferiores.^[25]

Os relatos dos pacientes diagnosticados tardiamente é que de facto haviam negligenciado os sintomas que os afetavam desde mais jovens e que tinham impactado tanto nos seus comportamentos em contextos escolares como posteriormente, no trabalho, nunca prevendo que se pudesse tratar de uma perturbação do foro psicológico.

1.2 PHDA

A PHDA é uma das condições psiquiátricas mais comuns no mundo. Esta pode provocar uma incapacidade na manutenção de uma função normal e dificuldade no controlo comportamental por parte dos pacientes, manifestando sintomatologia como elevados níveis de desatenção, impulsividade e inquietude, que secundariamente podem desencadear dificuldades de foco nas atividades do dia-a-dia, provocar dificuldades no relacionamento com outras pessoas, problemas de aprendizagem em termos académicos ou laborais, ou esquecimentos frequentes. Pacientes com PHDA apresentam também frequentemente dificuldades na tomada de decisões e descontrolos emocionais.^{[25],[26]}

Esta perturbação pode manifestar-se sobre a forma de três apresentações: uma apresentação em que sintomas relacionados com o défice de atenção são predominantes, uma apresentação em que sintomatologia associada à hiperatividade é prevalente ou então mesmo uma apresentação combinada em que podemos verificar sintomas comuns a ambas as apresentações

clínicas. Sendo assim, é possível um paciente ser diagnosticado com PHDA e apenas apresentar sintomas caraterísticos de uma das apresentações clínicas. ^{[25],[26]}

A etiologia da PHDA ainda não está bem delimitada, mas está potencialmente relacionada com fatores genéticos e ambientais, dos quais podemos destacar possíveis exposições fetais ao tabaco e ao álcool, deficiências nutricionais durante a infância, lesões cerebrais e nascimentos prematuros como as principais causas para esta perturbação psiquiátrica. ^{[25],[26]}

Apesar de ainda não terem sido cientificamente comprovadas quais são as alterações na expressão génica que têm de facto impacto na fisiopatologia da PHDA, foram observados nalguns estudos com pacientes com PHDA, alterações na expressão genética do recetor de dopamina D4 (DRD4) e D5, bem como variações genéticas associadas à expressão dos transportadores de dopamina (gene SLC6A3 ou DAT1) e transportadores de serotonina, alterações estas que podiam ser explicativas de alguns fenómenos comportamentais relacionados com a perturbação. Além de mais, também foram detetadas possíveis alterações na expressão dos genes DBH, HTR1B e SNAP-25 nos pacientes com PHDA. ^{[27],[28],[29]}

Foram desenvolvidos estudos sobre a farmacogenética da PHDA em adultos, para compreender a relação entre a variação dos genes responsáveis pela expressão de transportadores de dopamina nos pacientes com PHDA e a resposta ao tratamento farmacológico com metilfenidato, o fármaco de primeira linha usado no alívio dos sintomas da PHDA, e, de facto, observou-se polimorfismo para o gene transportador de dopamina *DAT1* (ou *SLC6A3*). No entanto, estes resultados são ainda contraditórios, não se podendo interpolar que o polimorfismo dos genes mencionados seja necessário ou suficiente para o diagnóstico de PHDA. ^{[27],[28],[29]}

Ainda não existe nenhum biomarcador médico específico para o diagnóstico clínico da PHDA, estando o diagnóstico dependente da construção de um histórico do paciente, bem como da observação e descrição de sintomas comportamentais quer pelo próprio indivíduo como por parte das pessoas a si relacionadas (familiares, professores, colegas de trabalho, amigos), para a posterior avaliação por um profissional de saúde mental. ^{[25],[26],[27]}

Os critérios diagnósticos para a PHDA têm por base *guidelines* como a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) que incluem uma listagem de descrições sintomatológicas específicas tanto para a apresentação clínica caraterística de défice de atenção, como para a apresentação clínica caraterística de hiperatividade/impulsividade. Também existem os critérios diagnósticos ICD-10. Segundo o DSM-5, os sintomas não precisam de estar todos presentes para que o paciente seja diagnosticado com a perturbação, é suficiente a presença de seis sintomas para pacientes até os 16 anos, ou cinco sintomas para pacientes com mais de 17 anos em qualquer uma das categorias da PHDA. O diagnóstico só é efetivado se for excluído qualquer relacionamento causal destes sintomas com outros transtornos de foro psicológico (deve ser feito

um diagnóstico diferencial de perturbações como a depressão, dificuldades de sono ou de aprendizagem), e se esses sintomas persistirem há pelo menos seis meses, em ambientes diferentes.^{[25],[26],[27],[30],[31],[32]}

Alguns pacientes com PHDA podem manifestar dificuldades auditivas e de visão, sintomas estes sobretudo interligados com a apresentação característica de défice de atenção, portanto devem ser feitos exames de audição e de visão para descartar a presença de outras patologias.^[25]

Apesar de não haver biomarcadores concretos de PHDA em imagens cerebrais de pacientes diagnosticados com esse transtorno e dos resultados serem bastante heterogêneos, alguns estudos demonstraram défice de recetores dopaminérgicos nos lobos frontais destes indivíduos e padrões anómalos de atividade neural (através de medições por eletroencefalografia), no entanto, estes fatores ainda se encontram em estudo e não podem ser usados para fins de diagnóstico próprio do transtorno.^[26,32]

A PHDA está também frequentemente associada à presença de comorbidades com outras perturbações psicológicas e de neurodesenvolvimento, principalmente em idades mais jovens, tais como ansiedade, depressão, espectro de autismo, perturbação bipolar, síndrome de *Tourette* e perturbação obsessiva-compulsiva.^[30]

1.3 A via da função executiva e a via de motivação na PHDA

A PHDA é definida há alguns anos como uma dualidade entre duas vias: a via da função executiva e a via de motivação, que são caracterizadas por cadeias neurobiológicas distintas.^{[27],[30]}

Foi também colocada a hipótese da associação específica de cada uma dessas vias com as duas apresentações clínicas características de PHDA, estando a motivação mais interligada com sintomas de hiperatividade e a função executiva intimamente relacionada com sintomas de défice de atenção.^[33]

Há evidência de que pacientes com PHDA possam ter o funcionamento normal da via de função executiva comprometido, principalmente numa incapacidade de resposta a determinados estímulos, dificuldade na tomada de decisões, bem como dificuldades de memória.^[27]

No entanto, a hipótese de que esse défice de função executiva seja a causa do surgimento de sintomas relacionados com a PHDA ainda não é suportada pela literatura, uma vez que pode ser associada a outras condições médicas ou mesmo à ausência de qualquer perturbação do foro psicológico.^[27]

Já na via de motivação, verificou-se na literatura que pacientes com PHDA apresentam uma resposta alterada ao reforço e isso pode ser um forte modulador de determinados sintomas clínicos desta perturbação. O mecanismo do reforço funciona no fundo como um sistema de recompensa, isto é, quando um indivíduo executa uma ação que resulta em consequências favoráveis, tem

tendência a uma maior repetição, a um maior reforço dessa ação, do que na execução de outras atividades cujos resultados possam não ter sido tão favoráveis. ^{[27],[34]}

Portanto, o princípio do reforço pode ser aplicado no caso de pacientes com PHDA, no sentido em que estes têm maior interesse e uma resposta mais impulsiva a atividades cujos resultados favoráveis sejam imediatos, do que a ações em que tenha de ser feito um maior esforço para a obtenção de uma resposta benéfica. Pode-se então deduzir uma maior incapacidade de disciplina e uma constante procura por gratificação nas tarefas diárias. ^{[27],[34]}

Uma resposta alterada aos mecanismos de reforço é um achado consistente em pacientes com PHDA sendo considerado um dos principais núcleos do transtorno, embora também presente noutros transtornos. E o mecanismo neural envolvido no processo de reforço é mediado pelo neurotransmissor dopamina, que vai ser o principal combustível do sistema de recompensa. ^[27]

Portanto, uma sensibilidade diferenciada ao sistema de recompensa poderá ser o principal fator por trás da etiologia da PHDA. Erros de previsão de recompensa mediados pelo sistema dopaminérgico foram demonstrados no córtex pré-frontal de pacientes com PHDA. ^[30]

1.4 Sistema dopaminérgico e possível correlação com a PHDA

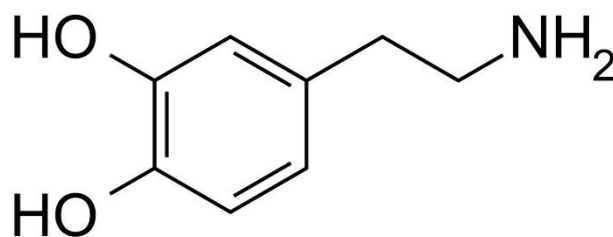


Figura 1: Estrutura molecular da dopamina

O sistema dopaminérgico desempenha um papel importante na modulação neurológica, sendo responsável por uma normal função cognitiva, pela motivação e pelo sistema de recompensa, muitas vezes associado à PHDA. ^[35]

A dopamina é um neurotransmissor que se vai ligar aos recetores 7-TM (*7-transmembrane receptors*) que também se podem designar recetores acoplados à proteína G (*G protein-coupled receptor*) que vão mediar ações a nível do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. Existem cinco subtipos de recetores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5) e estes são amplamente expressos em todo o organismo, mas estão presentes em maiores quantidades sobretudo no cérebro e na glândula pituitária. Para além disso, a dopamina também se pode ligar aos recetores alfa e beta-adrenérgicos. ^{[35],[36],[37]}

A síntese de dopamina inicia-se pela conversão do aminoácido L-Tirosina (captado pelos neurónios dopaminérgicos) em 3,4-di-hidroxifenilalanina ou L-Dopa por ação da enzima tirosina hidroxilase. Posteriormente, a L-Dopa sofre uma descarboxilação pelo aminoácido aromático L-Descarboxilase, o que vai dar origem à dopamina.^{[37],[38]}

A dopamina é também uma precursora na síntese de outras catecolaminas, sendo que a dopamina por ação da dopamina beta-hidroxilase dará origem à noradrenalina ou norepinefrina. Já a noradrenalina, por sua vez, por ação de um par de enzimas: a feniletanolamina e a N-metiltransferase, dará origem à adrenalina ou epinefrina.^[37]

Após a sua síntese, a dopamina é transportada para os terminais sinápticos, onde vai ser posteriormente lançada para a fenda sináptica e pode interligar-se com recetores pré e pós-sinápticos, produzindo efeitos excitatórios ou inibitórios consoante o recetor ao qual se conecta.^{[37],[38]}

Após libertada na fenda sináptica, a dopamina pode ser recaptada pelo neurónio pré-sináptico através dos transportadores de dopamina (DAT) ou então, permanecer no espaço extraneuronal e ser captada pelas células da glia ou metabolizada pela membrana celular.

A monoamina oxidase (MAOs), em conjunto com a tirosina hidrolisase, vão ser algumas das enzimas responsáveis pela regulação dos valores de dopamina nos terminais neuronais.^{[37],[38],[39]}

A dopamina (ou outras catecolaminas) pode ser metabolizada fora do neurónio pela enzima Catecol O-Metiltransferase (COMT) originando o metabolito 3-metoxitiramina ou 3-metoxi-4-hidroxifenetilamina (3-MT). Já a monoamina oxidase B (MAO-B), a partir do 3-MT (Metabolito 3-metoxitiramina) vai originar o principal metabolito das catecolaminas, o ácido homovanílico.

Simultaneamente, dentro do neurónio pode ocorrer frequentemente o metabolismo da dopamina a ácido 3,4-dihidroxifenilacético, por ação de duas enzimas: a monoamina oxidase A (MAO-A) e a enzima aldeído desidrogenase.^[37]

Apesar de ainda não ter sido estabelecida de que forma a neurotransmissão dopaminérgica pode afetar as manifestações sintomatológicas verificadas por pacientes com PHDA, existem muitas hipóteses a ser estudadas.

Em primeiro lugar, alterações na expressão do gene *DAT1* têm sido relatadas para pacientes com PHDA. Como o DAT vai recaptar este neurotransmissor da fenda sináptica, vai ser o principal responsável pelo controlo da condução temporal e espacial da neurotransmissão dopaminérgica. Por isso, quando temos uma expressão modificada de DAT vamos estar a alterar significativamente tanto o tempo como a amplitude do sinal dessa neurotransmissão. Portanto, uma sinalização alterada da neurotransmissão dopaminérgica vai resultar em diferente sensibilidade ao sistema de recompensa, o que poderia explicar o porquê de pacientes com PHDA apresentarem uma sinalização de dopamina retardada bem como a sensibilidade anormal ao atraso do reforço.

Esse mecanismo também pode ser decorrente de alterações funcionais dos recetores dopaminérgicos D4 (DRD4) e D5 (DRD5), uma vez que estes recetores podem estar expressos em menor quantidade ou estar mais distantes dos terminais sinápticos, atrasando o impulso de sinalização dopaminérgica. É de salientar, que não só a dopamina, como a noradrenalina têm grande afinidade para o recetor DRD4.

Alterações funcionais do córtex pré-frontal ou nos lobos frontais podem estar também relacionadas com uma menor expressão de recetores dopaminérgicos nessa zona, podendo também ser usada como uma hipótese para este mecanismo.^{[27],[40]}

Nalguns estudos também têm sido mencionados polimorfismos genéticos dos recetores noradrenérgicos, bem como uma menor expressão dos mesmos.^[26]

Também tem sido mencionada uma possível correlação da PHDA com a neurotransmissão serotoninérgica, principalmente devido ao polimorfismo do HTR1B, responsável pela expressão dos recetores de serotonina.^[27]

1.5 Tratamento da PHDA

Para a PHDA pode ser usado um sistema de tratamento combinado tanto com psicoterapia comportamental como com terapia farmacológica, sendo esta última apenas recomendada para crianças com idades superiores a seis anos e adultos. Os pacientes devem ser monitorizados durante o processo para perceber a necessidade de alterações no sistema de tratamento.^[41]

A terapia farmacológica a administrar não irá curar a doença, mas vai aliviar os sintomas associados à mesma, principalmente numa fase mais ativa do transtorno.^[42]

Relativamente à psicoterapia com profissionais de saúde, esta é a única opção de tratamento disponível para crianças menores de seis anos. Para pacientes que já estão a fazer farmacoterapia, a psicoterapia vai ajudar (sobretudo os pacientes mais jovens) no controlo emocional e na gestão comportamental, e vai formar os seus relacionados (pais ou pessoas em contacto direto com o paciente) tanto para a aplicação de medidas não farmacológicas, como para a criação de rotinas que possam ajudar numa diminuição de sintomatologia negativa e estimulação de comportamentos positivos.^[41]

A farmacoterapia da PHDA pode ser dividida em dois grupos principais: os estimulantes e os não estimulantes. Os estimulantes demonstraram eficácia em 70% dos pacientes, portanto, atualmente são os fármacos mais utilizados nestes pacientes e acabam por ter uma atuação mais rápida, fornecendo ao paciente um alívio mais imediato da sintomatologia. Dentro dos estimulantes temos preparações de duração de ação mais curta e outras de duração de ação mais longa. Os não estimulantes acabam por não terem de forma tão instantânea, mas a duração da ação destes fármacos acaba por ser maior, podendo durar um dia.^{[26],[41],[42]}

Os medicamentos estimulantes são constituídos pelas anfetaminas e pelo metilfenidato, que vão ambos atuar na inibição da recaptação de dopamina a nível dos terminais pré e pós-sinápticos. As anfetaminas vão ter aqui uma dupla ação farmacológica, para além da inibição de recaptação de dopamina, vão também estimular diretamente a produção de dopamina. As formulações com substâncias psicoestimulantes existem tanto na forma de libertação rápida como na forma de libertação prolongada.^[26]

O uso de fármacos estimulantes pode estar associado a alguns efeitos colaterais, como diminuição do apetite, insónias, aumento da pressão arterial, e, por se tratar de substâncias de abuso, há o risco de estabelecimento de um estado de dependência.^{[26],[30],[41]}

O uso de estimulantes pode agravar a sintomatologia da Síndrome de Tourette para pacientes com esta comorbidade, por isso, neste caso pode ser necessário a complementaridade do tratamento farmacológico com agonistas alfa adrenérgicos - como a clonidina, comercializada em Portugal sobre o nome comercial *Catapresan* - para ajudar no controlo da sintomatologia de tiques, no entanto, deve ser sempre feita uma monitorização atenta da pressão arterial, uma vez que se trata de um fármaco anti-hipertensor.^{[26],[43]}

Já a classe dos medicamentos não estimulantes é constituída por fármacos antidepressivos e agonistas alfa adrenérgicos. A atomoxetina é o fármaco mais utilizado dentro desta classe e atua como um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina.^[26]

1.6 Dispensa de Psicotrópicos em Portugal

Os fármacos psicoestimulantes, com destaque para o metilfenidato e para a lisdexanfetamina, são usados como primeira linha no tratamento da sintomatologia da PHDA. Os medicamentos com substâncias estimulantes são classificados como Psicotrópicos, e em Portugal, são sujeitos a uma dispensa controlada em farmácia comunitária, devido ao potencial que estas substâncias têm para serem substâncias de abuso.

Tal como mencionado nas “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde” publicadas pelo Infarmed, durante a dispensa de medicamentos com substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, o farmacêutico tem de registar no sistema informático os dados do utente - nome, morada e código postal - e os dados do adquirente, que deve apresentar um documento de identificação como o Bilhete de Identidade, a Carta de Condução ou o Cartão do Cidadão e tem de ser feito o registo dos dados mencionados no sistema - nome, morada, código postal, tipo de documento identificativo e respetivo número, data associada e idade.

Os dados registados pelo farmacêutico durante a dispensa são enviados informaticamente para a Base de Dados Nacional de Prescrição, em conjunto com o nº de prescrição, o nome da farmácia, o nome do medicamento dispensado e a data de dispensa.^[44]

1.7 Metilfenidato

Focando agora no estudo dos fármacos estimulantes, o metilfenidato, seja na preparação de libertação rápida, seja na forma de libertação prolongada, é o fármaco de primeira linha para o tratamento da PHDA. [30]

O metilfenidato é uma substância ativa psicotrópica, sendo sujeito a uma dispensa controlada em farmácia comunitária, e, em Portugal é comercializado sobre os nomes comerciais *Rubifen*, *Rubifen Retard*, *Concerta*, *Ritalina LA*, havendo também a comercialização dos medicamentos genéricos correspondentes, nas diferentes dosagens apresentadas.

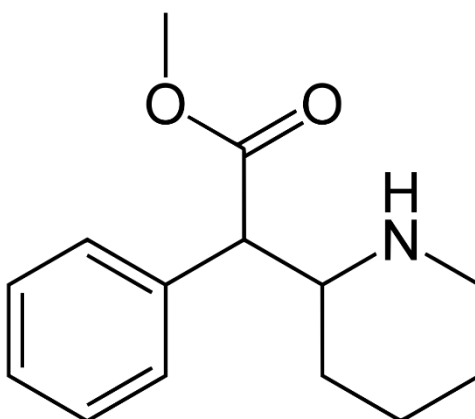


Figura 2: Estrutura molecular do metilfenidato

O cloridrato de metilfenidato ou éster metílico do ácido acético α -fenil-2-piperidina é um estimulante inespecífico do sistema nervoso central - derivado quimicamente da fenetilamina e da benzilpiperazina - que se apresenta sobre a forma de uma mistura racémica com 2 compostos, os isómeros d - os isómeros mais farmacologicamente ativo - e os isómeros l. O mecanismo de ação associado ao efeito estimulante ainda não está claramente definido. [45],[46],[47],[48]

Vários estudos comprovaram um papel ativo na inibição da recaptação da dopamina e da noradrenalina – através da inibição dos transportadores de dopamina e de noradrenalina- e, por sua vez, prolongam a ação destes neurotransmissores ao manterem a sua presença no espaço extraneuronal. Parece estar também envolvido no abrandamento do metabolismo das catecolaminas, através da inibição da enzima MAO. [45],[46],[47],[48]

A ligação do metilfenidato ocorre sobretudo a nível do córtex pré-frontal, devido às elevadas concentrações de dopamina nesta zona. [45],[46],[47],[48]

Esta substância poderá também ser um agonista fraco para os recetores de serotonina do tipo 1A, nomeadamente o recetor serotoninérgico 5HT_{1A} (Recetor 5-hidoxitriptamina 1 A) – um tipo de recetor acoplado à proteína G - e inibir indiretamente a distribuição do transportador VMAT-2

(*vesicular monoamine transporter 2*), uma proteína integrada da membrana que promove o transporte de monoaminas como a dopamina, do citoplasma para o interior de vesículas, após a biossíntese desses neurotransmissores, ou após a sua recaptação.^{[47],[48],[49]}

Poderá exercer um papel na ativação de recetores adrenérgicos alfa 2, que vai influenciar na excitabilidade do córtex cerebral.^[48]

Abordando agora a farmacocinética, alguns dos seus parâmetros vão depender da formulação do medicamento em questão, principalmente a absorção do medicamento, uma vez que existe no mercado formulações de libertação imediata e formulações de libertação prolongada. No entanto, para qualquer uma das formulações é sempre aconselhado iniciar pela dosagem mais baixa e ir aumentando gradualmente, se houver necessidade, em caso de uma resposta pobre ao tratamento.

Começando pelo *Rubifen*, este é comercializado na forma farmacêutica comprimidos e encontra-se disponível nas seguintes dosagens: 5, 10 e 20 mg. Ao contrário das outras formulações, os comprimidos de Rubifen trata-se de comprimidos de libertação imediata que podem ser administrados entre uma a duas vezes ao dia, conforme a indicação.

Devido ao efeito de primeira passagem, só 30% da dose inicial chega de facto a ser distribuída pelo organismo. É absorvido rapidamente, atingindo concentrações plasmáticas máximas ao fim de cerca de uma a duas horas.

A sua distribuição ocorre sobretudo a nível do plasma e dos eritrócitos, não havendo praticamente conexão com as proteínas plasmáticas.^[50]

O metilfenidato é metabolizado de uma forma rápida e extensa pelo fígado em 2-fenil-2-piperidilacético (PPA) ou ácido ritalínico por um processo denominado desesterificação via carboxilesterase CES1A1, sendo que este metabolito passa a ser farmacologicamente inativo. Por sua vez, não é metabolizado pelo citocromo P450, por isso, os seus isómeros não têm qualquer impacto na inibição do citocromo P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A.^{[47],[50]}

A concentração máxima de PPA é atingida ao final de duas horas da administração do fármaco, e chega a atingir concentrações quase cinquenta vezes superiores às concentrações plasmáticas de metilfenidato, o composto do qual foi originado.^[50]

Depois o metilfenidato será eliminado do plasma, com uma semi-vida de aproximadamente duas horas. É praticamente todo eliminado pela urina (principalmente na forma de PPA) e apenas uma parte é eliminada através das fezes.^{[47],[50]}

As formulações com estimulantes de libertação modificada começaram a ser comercializadas mais tarde, e tanto os profissionais de saúde prescritores como os pacientes passaram a preferir a sua utilização, uma vez que estes vão manter os níveis mais constantes ao

longo do dia, em vez de altos e baixos, bem como ao mesmo tempo vão diminuir a necessidade da toma de várias doses ao longo do dia, para um melhor controlo da sintomatologia.^{[42],[51],[52],[53]}

Estudos têm demonstrado que as formulações de libertação prolongada estão associadas a uma melhor adesão à terapêutica e a um menor risco de efeitos rebote, isto é, há um maior controlo da sintomatologia ao longo do dia, mas, enquanto isso, as formulações de ação curta permitem maior flexibilidade relativamente à posologia.^[54]

Quando falamos do *Rubifen Retard*, do *Concerta* e da *Ritalina LA* já falamos de cápsulas de libertação modificada ou de comprimidos de libertação prolongada, que apenas necessitarão de ser ingeridos uma vez ao dia, idealmente de manhã.

O *Rubifen Retard* é comercializado na forma farmacêutica cápsulas de libertação modificada e encontra-se disponível nas seguintes dosagens: 10, 20, 30 e 40 mg.^[51]

Enquanto a *Ritalina LA*, apresenta a mesma forma farmacêutica, e tem disponível no mercado as seguintes dosagens: 20, 30, 40 e 60 mg.^[52]

No caso destes medicamentos (*Rubifen Retard* e *Ritalina LA*), vamos ter o total de dois picos de concentração plasmática de metilfenidato, separados entre si por um intervalo de quatro horas. O resultado obtido vai ser uma biodisponibilidade de uma toma diária de uma cápsula de libertação de metilfenidato equivalente a uma biodisponibilidade total de duas tomas diárias de um comprimido ou cápsula de libertação imediata. Quanto aos outros parâmetros, a distribuição, o metabolismo e a eliminação, estes são equivalentes aos mencionados atrás para o *Rubifen*, mas um ponto salientado em ambos os casos é que a substância pode ser eliminada entre 48 a 96 horas depois da sua administração, quer na urina, como nas fezes, principalmente na forma de metabolitos (PPA).^{[51],[52]}

Por fim, o *Concerta* apresenta a forma farmacêutica comprimidos de libertação prolongada, e encontra-se disponível em 4 dosagens: 18, 27, 36 e 54 mg. A única diferença que podemos mencionar em relação às preparações de libertação modificada mencionadas anteriormente, é o seu tempo de semivida de 3,5 horas.^[53]

Antes da indicação do metilfenidato, deve ser avaliado o histórico clínico do paciente, percebendo se poderá haver aqui contra-indicações ou interações medicamentosas.

Para além disso, os pacientes assim medicados devem ser monitorizados durante todo o processo principalmente se fizeram a terapia medicamentosa durante longos períodos, uma vez que ainda não existem estudos sobre a eficácia e segurança do uso do metilfenidato a longo prazo e, ao mesmo tempo deve ser feita a monitorização numa situação de descontinuação do tratamento, devido ao risco de desenvolvimento de depressão. Esta monitorização é importante para evitar o uso incorreto e abuso desta substância.^[53]

Se o paciente já estiver a fazer terapêutica com inibidores da MAO, a toma dos mesmos deve ser descontinuada, e o paciente deve aguardar quinze dias para iniciar o tratamento com metilfenidato, para evitar o risco de valores exacerbados da pressão arterial.^{[47],[53]}

O metilfenidato pode interagir com outros medicamentos, nomeadamente os utilizados tanto para aumentar como para diminuir a pressão arterial, e outros medicamentos dopaminérgicos, sendo recomendada precaução na combinação destes.^[53]

O uso de metilfenidato é especialmente contraindicado em pacientes com glaucoma, hipertiroidismo, perturbações psiquiátricas graves nomeadamente perturbação bipolar, perturbações cardiovasculares graves como hipertensão e insuficiência cardíaca (risco de morte súbita), perturbações vasculares cerebrais, ansiedade e depressão, epilepsia, síndrome de *Tourette* (agravamento dos tiques) e em pacientes com sintomas psicóticos e maníacos (possível exacerbação da sintomatologia pré-existente). Também não é recomendada a sua utilização em grávidas ou mulheres a amamentar.^[53]

É importante avaliar o estado cardiovascular do paciente, uma vez que com a utilização de metilfenidato têm surgido aumentos da pressão arterial concomitantes.^[53]

Os familiares de crianças tratadas para a PHDA devem ser alertados para potenciais perdas de apetite, dificuldades de crescimento e de ganho de peso associado à administração desta medicação, devendo idealmente ser feita a monitorização do crescimento da criança durante o tratamento. Adultos a fazer tratamento com metilfenidato também podem sofrer perdas de peso.^[53]

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados associados à toma de metilfenidato são: insónias, cefaleias, nervosismo, tonturas, náuseas, boca seca, diminuição do apetite, taquicardia, palpitações, hipertensão e sudorese.^{[47],[53]}

1.8 Dimesilato de Lisdexanfetamina

Os medicamentos que contêm a substância ativa dimesilato de lisdexanfetamina, são considerados de segunda linha (ou de segunda fase, após insucesso com o metilfenidato) para o tratamento da PHDA.

O início da toma deste fármaco só é recomendado se o tratamento com doses adequadas de metilfenidato durante pelo menos seis semanas, não produziu qualquer benefício terapêutico, não havendo uma melhoria da sintomatologia associada à perturbação ou então se os pacientes demonstraram reações adversas à toma de metilfenidato. Tanto o metilfenidato como o dimesilato de lisdexanfetamina apenas são utilizados em crianças com idades superiores a seis anos - por ainda não existirem ensaios de segurança e eficácia para idades inferiores – ou em adultos cujos sintomas persistiram desde a adolescência.^{[30],[55]}

Em Portugal, o dimesilato de lisdexanfetamina é comercializado apenas segundo o nome comercial *Elvanse*, ainda não existindo nenhum medicamento genérico comercializado, sendo apresentado na fórmula farmacêutica cápsulas e existindo em três diferentes dosagens: 30 mg, 50 mg ou 70 mg.^[55]

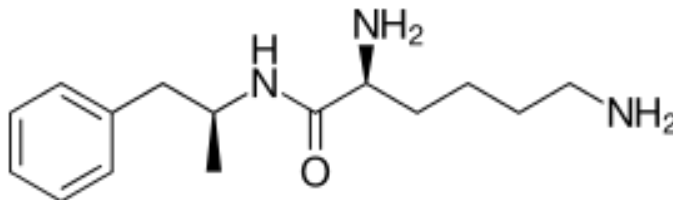


Figura 3: Estrutura molecular do dimesilato de lisdexanfetamina

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco que só vai ser ativo após uma biotransformação. Após a sua absorção rápida, vai ser hidrolisada pelos eritrócitos a dexanfetamina ou dextroanfetamina (d-anfetamina), um metabolito farmacologicamente ativo, e vai haver também um subproduto desta hidrólise que é a L-Lisina. Portanto, a d-anfetamina é um estimulante inespecífico do sistema nervoso central.^{[55],[56],[57]}

As anfetaminas são aminas simpaticomiméticas, no entanto, não pertencem ao grupo das catecolaminas, por não serem classificadas como monoaminas.

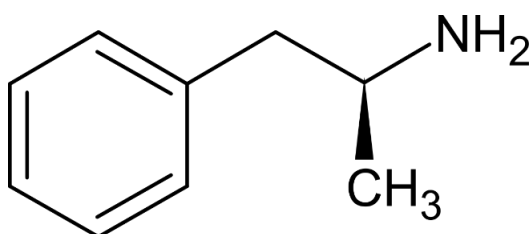


Figura 4: Estrutura molecular da dexanfetamina

A d-anfetamina é um enantiómero da anfetamina, que atravessa a barreira hematoencefálica para alcançar o sistema nervoso central, e, apesar de não ter um mecanismo de ação concretamente definido, pensa-se que a sua principal função será aumentar os níveis de dopamina e de noradrenalina na fenda sináptica, sendo expectada uma atuação a nível do bloqueio dos transportadores responsáveis pela recaptação neuronal destes neurotransmissores, inibindo a recaptação de dopamina e de noradrenalina concomitantemente, e, por sua vez, vai promover a manutenção dessas monoaminas no espaço extraneuronal. Portanto, os seus efeitos terapêuticos focam-se sobretudo no aumento da neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica.^{[48],[56],[57],[58]}

Desta forma, vão aumentar a libertação de dopamina das vesículas ao inibir o transportador VMAT-2 e vai inibir a MAO, reduzindo a digestão de dopamina e de noradrenalina a nível do citosol dos neurónios.^[48]

Foi demonstrado um potencial das anfetaminas diminuírem a capacidade das catecolaminas mencionadas se ligarem aos seus respetivos recetores, pois estas moléculas vão competir pela ligação a esses recetores, resultando num aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica.^[48]

Relativamente à farmacocinética, após administração, o pró-fármaco é rapidamente absorvido por mediação do transportador PEPT1 (transportador de peptídeos 1) ou SLC15A1.^[55]

O PEPT1 ou transportador de peptídeos 1 é um transportador de baixa afinidade e de alta capacidade que está dependente do gradiente de prótons.^[59]

O tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática de dimesilato de lisdexanfetamina é de aproximadamente uma hora, no entanto, para a dexanfetamina pode demorar cerca de três horas e meia, e, caso o paciente tenha ingerido alimentos antes da toma do medicamento, o tempo para atingir o pico da concentração plasmática pode ser acrescido de aproximadamente uma hora.^[55]

O dimesilato de lisdexanfetamina não é metabolizado pelo citocromo P450, e alguns estudos in vitro confirmam que de facto esta substância não interage com as isoformas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 e CYP2C8, que podem sofrer frequentemente interação com vários medicamentos. No entanto, a d-anfetamina tem sido referida como um inibidor fraco do CYP2D6 e CYP2A6 e que seus metabólitos inibem fracamente o CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4, nomeadamente, o CYP2D6 está envolvido no metabolismo da D-anfetamina em 4-hidroxianfetamina, oxidando o carbono 4 do anel benzeno, que se trata de um metabólito ativo.^{[55],[58]}

Por outro lado, a d-anfetamina pode sofrer oxidações nos carbonos da sua cadeia lateral, dando origem a dois metabólitos diferentes. Se esta oxidação ocorrer no carbono alfa, vai originar a alfa-hidroxi-anfetamina, que pode ser desaminada a fenilacetona, que poderá por sua vez dar origem a outros metabólitos como o ácido benzóico e ácido hipúrico. Por sua vez, se a oxidação ocorrer no carbono beta da cadeia lateral, vai dar a origem à norefedrina.^[55]

Tanto a norefedrina como a 4-hidroxianfetamina são farmacologicamente ativas e vão sofrer oxidação, dando origem à 4-hidroxi-norefedrina.^[55]

A semivida da eliminação plasmática do dimesilato de lisdexanfetamina é bastante reduzida, tendo sido registada em estudos como inferior a uma hora. Já a semivida da d-anfetamina é notificada como sendo de 11 horas. Portanto, os efeitos desta terapêutica farmacológica podem ter a duração de até treze horas em crianças e de até catorze horas em adultos.^{[55],[56]}

A eliminação tanto do pró-fármaco como dos seus respectivos metabolitos ocorre sobretudo a nível da urina, sendo esta constituída principalmente por d-anfetamina e ácido hipúrico, e só uma pequena parte ainda se trata da lisdexanfetamina não hidrolisada.

A excreção destas substâncias e o seu tempo de semivida podem ser influenciados tanto pelo fluxo urinário como pelo pH da urina, tendo sido evidenciado em alguns estudos que quando a urina tem um pH mais baixo, vai aumentar o fluxo urinário que por sua vez vai aumentar a taxa de eliminação das anfetaminas e diminuir a sua semivida. Pelo contrário, um aumento do pH da urina, vai reduzir o fluxo urinário, aumentando, portanto, a semivida das anfetaminas. ^{[55],[60]}

Os profissionais de saúde devem atentar pacientes que administrem medicamentos que possam alterar o pH da urina como é o caso dos anti-hipertensores diuréticos tiazídicos, ou então patologias que possam fazer essa alteração, como a diabetes e infeções do trato urinário, e avaliar se a utilização da d-anfetamina poderá ser segura nestes pacientes devido a uma semivida do metabolito variável. ^{[55],[60]}

Tal como já foi mencionado anteriormente para o metilfenidato, o uso de dimesilato de lisdexanfetamina deve ser monitorizado continuamente, tendo em atenção principalmente a função cardiovascular, o estado psiquiátrico do paciente, e, caso se trate de uma criança, o seu crescimento. Para além disso, os pacientes devem também ser educados para o uso correto das anfetaminas, por se tratar de substâncias de abuso.

A posologia administrada vai depender da resposta do paciente ao tratamento. A dose inicial é de 30 mg, de manhã. Deve ser avaliada a resposta do paciente e a dose pode ser aumentada consoante as necessidades que a situação clínica exigir. O aumento da dose deve decorrer de uma forma gradual, sendo que se deve fazer um intervalo de uma semana entre incrementos de 20 mg na posologia, sendo que a dose máxima diária é de 70 mg. ^[55]

Se ao final de um mês de tratamento não se verificarem melhorias na sintomatologia, a sua toma deve ser descontinuada. Por outro lado, em caso de terapêutica a longo prazo, os pacientes devem ser acompanhados e monitorizados durante todo o processo. ^[55]

Relativamente às contraindicações por presença de comorbidades ou por interações medicamentosas frequentemente observados estas são idênticas às outrora mencionados para o metilfenidato, como a utilização concomitante de inibidores da MAO, glaucoma, hipertiróidismo, doença cardiovascular e hipertensão graves. ^{[55],[56]}

Por sua vez, os efeitos adversos verificados no caso do dimesilato de lisdexanfetamina, principalmente devido à d-anfetamina, são semelhantes aos verificados no metilfenidato: como o exacerbar dos sintomas psiquiátricos associados a patologias comórbidas da PHDA (perturbação bipolar, síndrome de Tourette ou pacientes com sintomas psicóticos ou maníacos), frequentes

perturbações de visão ou visão turva, dores abdominais, diarreia, náuseas, fadiga, irritabilidade, cefaleias e diminuição do apetite.^{[55],[56]}

No entanto, diferente do metilfenidato destaca-se o efeito anorético que pode surgir com a toma de d-anfetamina.^{[55],[56]}

É desaconselhada a sua utilização durante a gravidez ou amamentação.^[55]

1.9 Observações finais

Em conclusão, podemos denotar a necessidade de realização de mais estudos clínicos para o estabelecimento concreto da fisiopatologia da PHDA - podendo no futuro haver um diagnóstico clínico concreto da perturbação - e também da farmacologia dos fármacos envolvidos no seu tratamento, principalmente dos estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central (metilfenidato e lisdexanfetamina), que, apesar de não terem mecanismos de ação claramente definidos têm se mostrado eficazes no alívio dos sintomas deste transtorno.

Deve ser avaliado também o perfil de segurança associado à utilização combinada de preparações de metilfenidato de libertação imediata e de preparações de metilfenidato de libertação prolongada, pois esta poderá ser uma possibilidade para melhor controlo da sintomatologia ao longo do dia.

Destaco que o farmacêutico tem aqui um papel de relevo, principalmente no que diz respeito aos fármacos estimulantes do sistema nervoso central usados para o tratamento da PHDA, que recairá não só na dispensa e indicação da posologia a administrar, como também na educação do paciente para o uso seguro e adequado dos medicamentos psicotrópicos prescritos para o tratamento da PHDA, especialmente pelo seu potencial de abuso.

Por outro lado, esta abordagem com o paciente deve ser feita de uma forma cuidada para evitar a falta de aderência à terapêutica ou uma consequente paragem brusca do tratamento sem acompanhamento por um profissional de saúde.

A farmacovigilância também pode ser realizada pelo farmacêutico, fazendo a notificação de reações adversas e por outro lado, alertando o paciente para a procura de um profissional médico e reavaliar a administração do fármaco.

Tema 2 – O impacto dos probióticos no alívio dos sintomas associados a doenças inflamatórias intestinais e à síndrome do intestino irritável

2.1 Introdução

A procura e aconselhamento de probióticos em farmácia comunitária tem sido crescente nos últimos anos, não só para a regulação do trânsito intestinal após pequenos episódios de diarreia ou obstipação, como também a longo prazo no alívio dos sintomas associados a doenças inflamatórias intestinais (DII) ou à síndrome do intestino irritável (SII).

Podem ser usados na prevenção e no tratamento não só de condições gastrointestinais, como noutras questões médicas não gastrointestinais ainda que não haja evidência científica suficiente que apoie esta última premissa.^[61]

Uma função gastrointestinal regular e uma microbiota equilibrada são aspetos essenciais na manutenção do bem-estar e saúde dos pacientes, sendo por vezes necessária a introdução de suplementação alimentar com probióticos para o restabelecimento de uma flora intestinal normal.^[62]

2.2 Introdução aos Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que vivem em simbiose com o nosso organismo, que normalmente têm uma composição idêntica aos microrganismos que constituem naturalmente a microbiota humana, não havendo qualquer potencial de patogenicidade, mas, contrariamente, conferindo efeitos benéficos para o nosso organismo, decorrentes da presença desta biodiversidade de microrganismos.^[61]

Podemos denotar a presença de microrganismos vivos em muitas formulações tanto na indústria farmacêutica como na indústria alimentar, no entanto, apenas podemos designar de probióticos os suplementos alimentares que apresentam na sua composição estirpes cientificamente comprovadas como benéficas para a saúde do paciente, quando ingeridos nas quantidades adequadas.^[63,64]

Os probióticos têm sido indicados na diminuição de sintomatologia de diarreia associada à toma de antibióticos, nas cólicas dos bebés associadas à amamentação, no controlo de alergias, na redução dos sintomas da intolerância à lactose, podem ter um papel interessante no controlo de infeções do trato respiratório e também em infeções urinárias ou vaginais (onde a microbiota pode ter um papel de relevo).^[63]

Em Portugal são comercializados como MSRM, MNSRM ou como suplementos alimentares, nas diversas formas farmacêuticas, com composição de uma única estirpe, ou então uma constituição de múltiplas estirpes.

Os suplementos alimentares com probióticos têm frequentemente na sua constituição bactérias do género *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*, bactérias estas que se encontram naturalmente presentes no trato GI, principalmente no cólon e no íleo. Destacam-se espécies como a *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. casei*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius*. Espécies de *Enterococcus*, *Saccharomyces boulardii* e *Escherichia coli* também são muito usadas.^[62]

Os suplementos alimentares com probióticos podem também conter na sua composição prebióticos, que são substratos alimentares, que não são digeríveis pelo organismo hospedeiro, mas que vão servir de “alimento” para os microrganismos designados probióticos, estimulando o seu crescimento e a proliferação desses microrganismos de uma forma segura para o organismo humano.^[62]

2.3 A microbiota intestinal

A microbiota intestinal é adquirida à nascença e vai desenvolver-se e evoluir nas diferentes fases de vida do indivíduo. Contém uma grande diversidade de microrganismos de todos os domínios taxonómicos e em grande quantidade (na ordem dos 10^{14}) que vão estabelecer uma simbiose com o nosso organismo, isto é, uma relação que acaba por ser benéfica para ambas as partes, e vão manter a homeostasia do hospedeiro, no entanto, a sua composição não é estanque ao longo da vida, podendo ocorrer alterações mediadas por fatores ambientais ou por patologias adjacentes. Além disso, parte da sua composição pode ser influenciada também por fatores genéticos.^{[65],[66]}

A composição da microbiota intestinal é estudada principalmente através da sequenciação de RNA ribossomal 16S, método que tem sido extensivamente usado para a identificação de microrganismos dos domínios *Bacteria* e *Archaea*.^{[66],[67]}

Esses estudos permitiram a identificação de milhares de espécies isoladas do trato gastrointestinal de humanos, sendo que estas espécies podem ser divididas por doze filos, dos quais se destaca os filos *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*. Esta diversidade é alcançada ao longo da vida, uma vez que nos primeiros meses de desenvolvimento, a flora intestinal apresenta apenas bactérias dos filos *Proteobacteria* e *Actinobacteria*.^[66]

O tipo de parto envolvido pode influenciar a diversidade da microbiota do recém-nascido. A um parto vaginal normalmente está associado um recém-nascido com uma microbiota rica em *Bacteroides*, *Bifidobacterias* e *Lactobacillus*, principalmente porque a flora vaginal é rica em *Lactobacillus*. Os bebés nascidos de parto vaginal, durante os seus primeiros meses de

desenvolvimento, terão uma maior diversidade microbiana. Já os bebês nascidos por cesariana apresentam uma microbiota com maiores concentrações de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Clostridium*, estando ausentes ou em reduzido número os gêneros de bactérias mencionados para o parto vaginal. Consequentemente, vão ter uma menor variabilidade microbiótica durante o seu desenvolvimento.^{[66],[69]}

O mesmo raciocínio se aplica na amamentação, um bebê alimentado exclusivamente por leite materno, tendencialmente terá uma maior diversidade da microbiota do que um bebê alimentado com leite de fórmula.^[70]

A alimentação pode também ser um dos principais fatores modeladores da composição da flora intestinal, uma vez que pode ocorrer interações entre os nutrientes obtidos pela dieta e os microrganismos da microbiota. Isto é, os alimentos, ao passarem no trato gastrointestinal, vão expor a sua estrutura a uma grande variedade e quantidade de microrganismos externos, colocando em causa a sua integridade.^{[66],[68]}

Outros fatores externos como a utilização de antibióticos poderão também alterar a composição qualitativa e quantitativa da microbiota intestinal.^[66]

A integridade da microbiota intestinal humana vai modular a saúde física e mental do paciente, podendo ter influência na resposta imunológica do indivíduo, na manutenção da integridade do epitélio intestinal, no desencadear de alterações no metabolismo, na proteção contra agentes patogénicos ou em alterações a nível da neurotransmissão que podem suportar a teoria do eixo intestino-cérebro.^{[65],[66]}

Com o avançar da compreensão do funcionamento da microbiota intestinal, têm sido desenvolvidas opções terapêuticas, como probióticos com composições adaptadas para diversas situações, no âmbito da melhoria da saúde do paciente.^[65]

2.4 Doenças inflamatórias intestinais

As doenças inflamatórias intestinais são caracterizadas pela presença de inflamações em porções do trato GI, e subdividem-se entre duas patologias principais: a doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (UC).^{[61],[70]}

A disbiose da flora intestinal, nomeadamente a heterogeneidade da composição bacteriana, poderá estar na origem da patogénese das DII, uma vez que o organismo humano vai induzir uma resposta imune exacerbada aos microrganismos constituintes da sua microbiota intestinal. No entanto, esta inflamação pode ser desencadeada por fatores genéticos ou fatores externos, ou por um funcionamento incorreto da resposta imune inata e adaptativa.^{[66],[70]}

Relativamente à manifestação clínica destas patologias, podemos denotar uma apresentação diferenciadora principalmente a nível do local onde ocorre a inflamação.^[70]

No entanto, ambas as doenças apresentam sintomatologia muito semelhante, como desconforto abdominal, desregulação do trato GI com episódios de diarreia frequentes, ou, em certos casos episódios de obstipação e também a presença de sangue (mais frequente na UC) ou muco nas fezes (mais frequente na DC).

Quanto à avaliação e diagnóstico, podem ser usados diversos métodos: endoscopia, colonoscopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassom, exame de análise às fezes e exame de análise ao sangue, podendo ser possível a identificação de anticorpos seletivos que fundamentem o diagnóstico da doença.^{[71],[72]}

2.5 Doença de Crohn

Na doença de Crohn (DC) vislumbramos uma inflamação exacerbada da parede do intestino, podendo-se manifestar ao longo de todo o trato GI, mas mais predominantemente na zona terminal do intestino delgado, o íleo.^[70]

A patologia poderá ter duas fases de manifestações clínicas: na fase de remissão podemos ter apenas uma inflamação mais moderada de porções do trato GI, enquanto na fase de recidiva podemos ter uma manifestação clínica mais severa, com um estado de inflamação mais agravado e muitas vezes associada à presença de fissuras, fístulas e abscessos, que podem evoluir para úlceras gastrointestinais e muitas vezes podem atingir órgãos fora do trato GI.^{[70],[73],[74],[75]}

Relativamente à microbiota intestinal, vários estudos demonstraram que pacientes com DC podem ter uma menor variabilidade e um número reduzido de microrganismos dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e, ao mesmo tempo, temos presentes grandes quantidades de enterobactérias, muitas vezes relacionadas com infeções.

Para além disso, têm sido demonstradas irregularidades na mucosa intestinal dos doentes com DC, que são induzidas sobretudo por uma expressão diminuída de genes que expressam as mucinas, tendo sido relatadas irregularidades sobretudo nos genes *MUC1* (mais relacionado com a produção de mucinas nos diversos órgãos, nomeadamente o intestino) e *MUC19* (relacionado com a expressão de mucinas na cavidade oral). As mucinas são oligossacáridos com grande impacto nas propriedades do muco, e que conferem proteção ao hospedeiro contra agentes patogénicos. Se a produção de mucinas estiver comprometida, estaremos perante uma mucosa intestinal sem integridade, portanto, o trato GI do hospedeiro estará mais suscetível à exposição a agentes patogénicos, desencadeando mais facilmente episódios inflamatórios.^{[70],[76],[77],[78]}

Na DC tem sido mencionada uma disfunção nas células de *Paneth*. As células de *Paneth* estão ativamente envolvidas na defesa da mucosa intestinal, secretando as alfa-defensinas humanas HD5 e HD6, que têm um alto espetro de atuação contra microrganismos patogénicos e ajudando também na manutenção de uma composição da microbiota intestinal normal.^{[76],[79]}

Polimorfismos em genes relacionados com a autofagia, nomeadamente *NOD2*, *ATG16L1* e *XBP1* (*X-Box Binding Protein 1*), parecem estar relacionados com disfunções nas células de Paneth. Destaca-se o papel do gene *NOD2*, que regula a expressão das alfa-defensinas em contacto com microrganismos patogénicos, e que vai fazer uma identificação de péptidos anti-microbianos (AMP) nas vesículas das células anteriormente referidas e segregá-las no trato GI, ativando a via NF-Kb, interagindo posteriormente com o gene *ATG16L1*, um gene envolvido na autofagia e excitose. Mutações no gene *NOD2*, que também vai ter um papel de relevo na imunidade inata e adquirida, levam a que este gene seja incapaz de responder de forma adequada às LPS, lipopolisacarídeos presentes na parede das bactérias gram-negativo, e, para além disso, podem resultar numa ineficiente ativação da via NF-Kb, tornando o hospedeiro mais suscetível à invasão de patógenos bacterianos ao não produzir uma resposta antibacteriana suficiente. Portanto, a capacidade de induzir a autofagia poderá estar comprometida. [70],[76],[79]

O principal polimorfismo do gene *ATG16L1*, o *ATG16L1*^{T300A} (frequentemente presente na DC) vai desencadear um papel delimitante na patogénese da doença, uma vez que a variante do gene vai ser mais rapidamente digerida por caspases (nomeadamente a CASP3), levando a um decréscimo da expressão do gene original, e, conseqüentemente, provoca um comprometimento dos mecanismos de autofagia. [76],[79]

Tal como já referido anteriormente, as respostas imunes inata e adaptativa também vão funcionar de uma forma desregulada nos pacientes com DII. [70]

No que diz respeito à resposta imune adaptativa, a resposta mais específica e adquirida com o tempo, esta vai responsável pela persistência da inflamação e, neste caso, a DC é controlada por uma resposta imune mediada pelos linfócitos TH1 (*T helper 1*). Na DC temos um desregulação tanto nos linfócitos TH1 e linfócitos TH17, que poderão estar aumentados, como nos linfócitos Treg (linfócitos T reguladores), e, ao mesmo tempo vai desregular a secreção de determinados fatores, concretamente uma exacerbação da sua libertação. [70],[76]

Os linfócitos TH1 são obtidos por uma diferenciação dos linfócitos TCD4 mediada pela IL-12, e secretam IFN- γ , IL-2 e TNF- α . [76],[80]

O IFN- γ estimula a autofagia mediada por macrófagos e também vai mediar a libertação de citocinas pró-inflamatórias. [80]

Os linfócitos TH17 também são obtidos por diferenciação do linfócito TCD4, podendo ter um modo de atuação muito idêntico às células TH1 e tendo a capacidade de secretar IFN- γ , IL-17 (IL-17A e IL-17F), IL-22 e GM-CSF (Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos). [76],[80],[81]

A expressão de IL-17A está aumentada nos pacientes com DC, havendo citações de que de esta possa estar envolvida com a inflamação da mucosa intestinal.^[70]

Os linfócitos Treg vão por sua vez secretar IL-10, TGF- β (*Transforming growth factor beta*) e adenosina. O fator de transcrição FOXP3 vai ser o responsável pelo desenvolvimento dos Treg de forma funcional, mediando a supressão das respostas imunes, portanto, se houver uma mutação no gene FOXP3, vamos ter linfócitos disfuncionais incapazes de suprimir a resposta imune, que podem ter uma atividade auto-reativa.^{[76],[82]}

Já a resposta imune inata é uma resposta mediada por células não específica, que é desencadeada após contacto com antígenos do agente patogénico (por exemplo, LPS) pelos TLRs (*Toll-like receptors*) que estão acoplados à membrana das células e os NLRs (*NOD-like receptors*) que se encontram no interior da célula, no citoplasma. E, estes recetores parecem estar funcionalmente desregulados em pacientes com DII, nomeadamente, os recetores TLR2 e TLR4 que acabam por produzir respostas imunes muito exacerbadas quando em contacto com antígenos como as LPS.^{[70],[76],[83]}

Disfunções no gene *NOD2*, como já mencionado anteriormente, podem resultar de falhas na estimulação dos recetores TLR2, resultando em manifestações exacerbadas da resposta imune mediada por linfócitos TH1.^[70]

Um outro achado na DC é uma expressão diminuída de IL-13 na mucosa intestinal. Esta interleucina tem propriedades inflamatórias, portanto, ao estar diminuída, não vai impactar na resolução da inflamação do trato GI.^[70]

Por fim, pacientes com DC têm a presença de anticorpos *Anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) que podem ajudar na distinção com a colite ulcerosa.^{[84],[85]}

2.6 Colite Ulcerosa

A colite ulcerosa (UC) já se trata de uma inflamação da parede GI mais restrita à zona do cólon, localizado no segmento terminal do intestino grosso, podendo por vezes haver prolapso retal, e à qual, está muito relacionada a presença de sangue nas fezes como um sintoma.^[70]

A microbiota intestinal de um paciente diagnosticado com UC geralmente apresenta uma sobre-expressão de *Escherichia coli* e uma inibição da expressão de *Clostridium spp*, que pertence ao filo *Firmicutes*.^[70]

A dieta pode ter um grande impacto na UC, uma vez que uma alimentação rica em gordura e açúcar, pode estar na origem de uma mucosa intestinal disfuncional, cuja microbiota se caracteriza pela presença de uma disbiose. Há aqui o aumento das bactérias que vão induzir a inflamação como é o caso da *E. coli* aderente e invasiva, e uma diminuição de bactérias protetoras da microbiota humana.^[86]

Na UC têm sido observados polimorfismos em determinados genes, que podem, por sua vez ser considerados genes de suscetibilidade para a doença dos quais salientamos o *Hnf4α* (*Hepatocyte nuclear factor 4 alpha*), o *CDH-1* (*Cadherin-1*), o *LAMB-1* (*Laminin Subunit Beta 1*), o *ECM1* (*Extracellular Matrix Protein 1*), o *GNA12* (*Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-12*), o *SLC26A3* (*Solute Carrier Family 26 Member 3*) e o *ORMDL3* (*Orosomucoid like 3*).^[87]

A resposta imunológica da colite ulcerosa poderá ter alguns processos semelhantes à resposta imunológica em pacientes com doença de *Crohn*.

Quanto à resposta imune inata, na UC, os neutrófilos (as primeiras células a chegar ao local da infecção para fazer o reconhecimento) têm a sua vida prolongada, devido a fatores como o HIF-1 (*Hypoxia-inducible factor-1*) e devido a hipoxia, que vai induzir este mesmo fator, sendo que uma expressão exacerbada de HIF-1 resulta geralmente num aumento da inflamação no tecido em questão.^{[87],[88]}

O aumento do tempo de sobrevivência dos neutrófilos e a acumulação dos mesmos vai aumentar a sua atividade pró-inflamatória concomitantemente, mediada sobretudo por espécies reativas de oxigénio e por citocinas pró-inflamatórias, podendo, num estado mais avançado evoluir para a necrose do tecido.^[87]

Já a resposta imune adaptativa de pacientes com UC é descrita como mediada pelos linfócitos TH2 (*T helper 2*) de uma forma clássica, aos quais estão associadas a libertação das interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 e onde também encontramos elevados níveis de IL-17A, que vão exercer uma resposta citotóxica contra as células epiteliais. O TNF- α , a IL-13 e os linfócitos NK (*Natural killer*) também podem estar envolvidos na fisiopatologia da doença, nomeadamente, a nível da inflamação. Destaca-se o papel do TNF- α , um mediador pro-inflamatório responsável pela exacerbação da sintomatologia associada à doença, que é um dos alvos terapêuticos no tratamento da UC (aplicando-se para ambas as DII).^{[70],[84],[89],[90]}

Estudos mais recentes demonstraram valores mais baixos de IL-4 associados à UC, podendo apresentar uma resposta imunológica mediada por células TH2, de uma forma não clássica.^[87]

Pacientes com UC têm a presença de Anti-Células de Globet (GAb) e do Anticorpo Anti-PANCA (*Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*) que podem ajudar na distinção com a DC.^{[84],[85]}

2.7 Síndrome do intestino irritável

A Síndrome do intestino irritável consiste na manifestação de um conjunto de sinais e sintomas tais como desregulação do fluxo GI normal, podendo haver episódios de diarreia e obstipação alternados (em alguns pacientes um sintoma pode ser mais predominante que o outro), dor e desconforto abdominal, inchaço, e, por vezes, presença de muco nas fezes.^{[91],[92],[93]}

O diagnóstico é feito por descrição da sintomatologia, seguindo os critérios de *ROME IV* e também por exclusão da presença de outras patologias gastrointestinais.^{[91],[92],[93]}

O eixo intestino-cérebro parece ter um papel de grande relevo na sintomatologia da Síndrome do intestino irritável (SII), sendo que transtornos mentais como ansiedade e depressão, ou mesmo elevados níveis de stress, têm sido apontados como fatores delimitantes para o desenvolvimento da SII.^[93]

O CRF (*Corticotropin Releasing Factor*) é uma hormona secretada pelo hipotálamo, que estimula a libertação de corticotrofina. Esta hormona é responsável por mecanismos relacionados com o stress, com a ansiedade, e também poderá ter um papel de destaque na inflamação. Quando o CRF se conecta ao recetor CRF1 (*Corticotropin Releasing Factor receptor 1*) periférico, teremos uma resposta pró-inflamatória.^{[94],[94]}

Ao mesmo tempo, desregulações da microbiota, intolerâncias alimentares e infeções gastrointestinais por agentes patogénicos também apresentam alguma correlação com a SII.^[93]

Relativamente à imunologia da SII, estes pacientes apresentam geralmente números elevados de linfócitos T CD8+, e também elevadas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias como é o caso da IL-1 β , do TNF- α , da IL-6 e da IL-8. Podemos ter também uma resposta imunológica mediada por linfócitos TH2, estimulando a produção da citocina pró-inflamatória IL-5 e da citocina imunoregulatória IL-13. Poderá também haver uma expressão muito aumentada de TLRs, que se pensa ser mediada por uma disbiose da microbiota intestinal.^{[94],[96]}

Por fim, no que diz respeito à microbiota GI de pacientes com SII, verificou-se um aumento dos níveis de bactérias das famílias *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* e *Bacteroidales*, e, ao mesmo tempo, uma diminuição dos níveis de bactérias *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* e *Clostridiales* em relação a uma flora microbiana considerada normal.^[96]

2.8 Probióticos: eficazes nas doenças inflamatórias intestinais e na síndrome do intestino irritável?

O mecanismo de ação pelo qual os probióticos atuam ainda não está completamente definido, mas alguns estudos têm vindo a demonstrar que, os probióticos, após a sua ingestão e passagem pelo trato GI, vão-se agregar à mucosa intestinal e estar envolvidos na produção e secreção de ácidos, como o ácido láctico e o ácido acético, que vão consequentemente baixar o pH a nível da mucosa intestinal, e ao mesmo tempo vão impedir que microrganismos patogénicos se adiram à mucosa intestinal e proliferem no trato GI.^[61]

Estudos que envolveram estirpes de bactérias *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ou então a levedura *Saccharomyces boulardii* demonstraram ter impacto na regulação da microbiota intestinal

e um impacto na redução da inflamação de porções do trato GI, que, como já pudemos ver, poderá estar relacionado com a fisiopatologia das DII.^[97]

A intervenção dos probióticos recai sobretudo sobre o aumento do número e da diversidade dos microrganismos benéficos para o trato GI, bem como uma interação e consequentemente diminuição do número de microrganismos patogênicos, através da liberação de produtos do metabolismo como os ácidos gordos de cadeia curta e da emissão de sinalização para as células do hospedeiro reconhecerem a presença dos microrganismos patogênicos. Para além disso, os probióticos parecem ter impacto na modulação da resposta imune, nomeadamente a nível da modulação da função e expressão das citocinas, na diminuição de reações exacerbadas a alérgenos e também um importante papel na ativação dos macrófagos para uma mais extensa apresentação de antígenos aos linfócitos b, que vão por consequentemente mediar a produção de anticorpos. Poderão também induzir a expressão de mucinas, conferindo o restabelecimento da integridade da mucosa intestinal, e podem exercer competição com os microrganismos patogênicos, quer pelos locais de aderência, como pelos seus nutrientes (por exemplo, com os prebióticos).^[98]

Apesar de ainda não estar definida a fisiopatologia concreta de nenhuma das DII, é reportada uma alteração da constituição da microbiota intestinal em ambas. Portanto, pensa-se que os probióticos ao regular a flora intestinal, vão mediar a resposta inflamatória e também a resposta imune fortemente associada.^[61]

Estudos têm demonstrado de facto a eficácia dos probióticos no alívio da sintomatologia associada à UC leve ou moderada, tendo sido considerados tão ou mais seguros e efetivos que os fármacos utilizados. No entanto, não existe evidência que estes possam ser efetivos em manifestações mais exacerbadas da doença.

Já no caso da DC, não há qualquer evidência que os probióticos possam ter impacto na redução dos sintomas sentidos pelos pacientes com DC, nem mesmo na indução da fase de remissão da doença.

O uso de probióticos na SII ainda não se encontra bem estabelecido, mas alguns estudos demonstraram uma significativa diminuição da sintomatologia associada à SII após o uso de probióticos, nomeadamente a nível do inchaço causado pela flatulência, e redução na dor associada à flatulência.^{[61],[98]}

Nos estudos realizados sobre a utilização de probióticos em pacientes com SII, denotou-se que as formulações de probióticos com estirpes múltiplas tiveram mais potencial para a melhoria dos sintomas associados à síndrome do que formulações com uma única estirpe.^[99]

Contrariamente ao referido anteriormente, um estudo publicado em 2021 mencionou ter encontrado evidências da utilização de probióticos na remissão da CD, nomeadamente com a

utilização de *Bifidobacterium* spp., que aumenta a expressão de IL-10 e reduz a expressão do TNF- α e *Saccharomyces boulardii* que bloqueia a via NF-kB (que iria induzir a secreção de mediadores da inflamação) e diminui a expressão de IL-8. No entanto, mais estudos devem ser feitos para o uso de probióticos na DC.^[100]

No caso da UC, fórmulas de probióticos com combinação de *Bifidobacterium* spp. (por exemplo: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* ou *Bifidobacterium animalis lactis*) e de *Lactobacillus* spp. (por exemplo: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei* ou *Lactobacillus rhamnosus*) são consideradas as mais eficientes no alívio da sintomatologia. *Lactobacillus* spp. parecem ter impacto a nível do bloqueio da via NF-kB, a nível da inibição da expressão da IL-6 e também a nível do aumento da expressão de mucinas.^{[100],[101]}

A *Escherichia coli* Nissle 1917 também poderá ser usada na UC, e esta poderá ter um papel a nível da inibição da expressão exacerbada de linfócitos T na mucosa intestinal e também a nível da regulação dos recetores TLR-2 e TLR-4.^{[100],[101]}

Para além das espécies anteriormente mencionadas, poderemos também ter impacto no alívio da sintomatologia com *Streptococcus thermophilus*, uma bactéria de Gram positivo capaz de fermentar lactose.^{[101],[102]}

No caso da SII, poderemos usar todas as espécies mencionadas para a UC, e também o *Enterococcus faecalis*, responsável pela produção de bacteriocinas e pela competição com microrganismos patogénicos pela aderência à mucosa intestinal, e o *Propionibacterium freudenreichii shermanii*.^{[101],[103]}

Por fim, a utilização de probióticos é considerada segura, devendo-se ter em atenção a estirpes particulares, como é o caso da estirpe *Lactobacillus rhamnosus* em que a sua utilização já foi associada a situações de sépsis e estados inflamatórios exacerbados, e também devemos ter atenção ao paciente em questão, se este for imunocomprometido não dever-se-á proceder à utilização de probióticos.^[104]

2.9 Aconselhamento Farmacêutico

No mercado existem variadas opções de probióticos disponíveis, no entanto, será importante avaliarmos quais opções possuem estirpes que possam de facto ser relevantes no alívio dos sintomas da UC e da SII, ou mesmo como adjuvantes do tratamento para estas patologias.

Por exemplo, o *Atyflor* é um suplemento alimentar comercializado na forma de saquetas, com uma formulação com múltiplas estirpes, nomeadamente: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* e *Lactobacillus bulgaricus*. Possui então na sua composição, estirpes

consideradas eficazes no alívio da sintomatologia tanto da UC como da SII. A posologia indicada é a toma do conteúdo de uma saqueta dissolvido em água (ou em sumo) por dia.^[105]

Outro exemplo é o *Duobiotic* em cápsulas, um suplemento alimentar que possui na sua composição *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium infantis*, bem como algumas vitaminas e minerais. É recomendada a toma diária de apenas uma cápsula.^[106]

Por fim, um último exemplo que apresenta apenas uma estirpe bacteriana é o *SYMBIOSYS Alflorex*, um suplemento alimentar que apresenta na sua composição a estirpe *Bifidobacterium longum* 35624 isolada do intestino de uma pessoa saudável e em que deve ser efetuada também a toma diária de uma cápsula.^[107]

2.10 Observações finais

Pode-se concluir que de facto os probióticos podem ter relevância no alívio dos sintomas da colite ulcerosa, uma das doenças inflamatórias intestinais mencionadas, e na síndrome do intestino irritável. No entanto, ainda nenhum estudo evidenciou qualquer melhoria da sintomatologia associada à Doença de Crohn com o uso de probióticos.

Salvo raras exceções (por exemplo, UL-250 em saquetas), a maior parte dos probióticos comercializados em farmácia são de venda livre, e, ao não serem sujeitos a receita médica, o farmacêutico poderá ter aqui uma oportunidade de aconselhamento personalizado ao doente consoante o caso clínico.

No caso de aconselhamento a pacientes com colite ulcerosa ou síndrome do intestino irritável, podemos procurar enquadrar um tratamento com probióticos que possuam estirpes que possam ser eficazes no alívio dos sintomas das respetivas patologias, preferencialmente recorrendo a preparações com múltiplas estirpes.

Como conclusão, e tendo em conta a variabilidade interindividual da microbiota GI, também a efetividade dos probióticos vai ser variável para cada indivíduo, denotando-se a necessidade de desenvolvimento de novas formulações com diferentes combinações de estirpes de microrganismos para que os pacientes com DC e SII possam experimentar qual funciona melhor no seu caso no alívio da sintomatologia.

Conclusão global

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu-me consolidar de forma prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do MICF, e incentivou-me a continuar a estudar de forma autónoma para conseguir prestar um melhor aconselhamento ao paciente consoante a sua situação clínica, principalmente no que diz respeito ao aconselhamento de MNSRM, de suplementos e de produtos cosméticos, mas também a nível da farmacologia dos MSRM, para tentar auxiliar o paciente no conhecimento da terapia medicamentosa que está a realizar e possibilitar o esclarecimento de dúvidas.

Para além disso, a oportunidade de efetuar atendimento, permitiu-me reconhecer o papel de relevo do farmacêutico na comunidade, muitas vezes sendo o primeiro profissional de saúde a que o doente recorre em caso de doença, sendo muito importante a sua intervenção no aconselhamento, na educação para o uso seguro do medicamento, na revisão de prescrições medicamentosas e na medição de parâmetros físicos e bioquímicos, zelando pela manutenção do estado saúde de doente.

Durante os meus seis meses de estágio tive a oportunidade de realizar diversas atividades que me permitiram compreender o papel multifacetado do farmacêutico no contexto de farmácia comunitária, não se restringindo apenas à dispensa de medicamentos ao paciente, mas tendo todo um bastidor de tarefas necessárias para o correto funcionamento interno da farmácia.

Destaco a importância da realização do estágio curricular para uma primeira perceção da responsabilidade da profissão farmacêutica com o paciente, permitindo a aplicação prática de uma forma ponderada de toda a teoria adquirida ao longo do curso.

O farmacêutico é um profissional de saúde que está sempre em contacto muito próximo com o paciente, transmitindo muita confiança, e recebendo sempre como recompensa a gratidão de um obrigado.

Bibliografia

1. Infarmed (2022) Resumo das Características do Medicamento: Lepicortinolo 20 mg Comprimido
2. DrugBank. (2005, June 13). Prednisolone. Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00860>
3. Puckett, Y., Gabbar, A., & Bokhari, A. A. (2019). Prednisone. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534809/>
4. PubChem. (n.d.). Prednisolone. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5755#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
5. NHS. (2022, February 28). How and when to take prednisolone tablets and liquid. Nhs.uk. Disponível em: <https://www.nhs.uk/medicines/prednisolone/how-and-when-to-take-prednisolone-tablets-and-liquid/>
6. Seara.com. (n.d.). É necessária descontinuação gradual da terapêutica com corticosteroides? Ordem Dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/e-necessaria-descontinuacao-gradual-da-terapeutica-com-corticosteroides/>
7. Kuruvella, T., & Pandey, S. (2021). Tinea Barbae. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563204/>
8. Aaron, D. M. (2021, September 9). Visão geral das dermatofitoses. Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%B2ngicas-da-pele/vis%C3%A3o-geral-das-dermatofitoses>
9. Al Aboud, A. M., & Crane, J. S. (2020). Tinea Capitis. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536909/>
10. Yee, G., & Al Aboud, A. M. (2020). Tinea Corporis. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544360/>
11. Pippin, M. M., & Madden, M. L. (2020). Tinea Cruris. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554602/>
12. Nigam, P. K., & Saleh, D. (2020, May 3). Tinea Pedis. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470421/>

13. BioActivo Arroz Vermelho 2,5 mg. (n.d.). Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bioactivo-arroz-vermelho-2,5mg>
14. Red Yeast Rice. (n.d.). NCCIH. Disponível em: <https://www.nccih.nih.gov/health/red-yeast-rice>
15. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. (2021). Journal of the American College of Cardiology, 77(5), 620–628. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.056> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720379997?via%3Dihub#abs0020>
16. Nguyen, T., Karl, M., & Santini, A. (2017). Red Yeast Rice. Foods, 6(3). <https://doi.org/10.3390/foods6030019> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/6/3/19>
17. Ong, Y. C., & Aziz, Z. (2016). Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 41(2), 170–179. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12374> Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12374>
18. Laffin, L. J., Bruemmer, D., Garcia, M., Brennan, D. M., McErlean, E., Jacoby, D. S., Michos, E. D., Ridker, P. M., Wang, T. Y., Watson, K. E., Hutchinson, H. G., & Nissen, S. E. (2022). Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. Journal of the American College of Cardiology. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510972207125X?via%3Dihub>
19. Walker, K., Basehore, B. M., & Zito, P. M. (2019, October 7). Hyaluronic Acid. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>
20. Juncan, A. M., Moisă, D. G., Santini, A., Morgovan, C., Rus, L.-L., Vonica-Țincu, A. L., & Loghin, F. (2021). Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. Molecules, 26(15), 4429. <https://doi.org/10.3390/molecules26154429> Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/15/4429>
21. Brown, T. J., Alcorn, D., & Fraser, J. R. E. (1999). Absorption of Hyaluronan Applied to the Surface of Intact Skin. Journal of Investigative Dermatology, 113(5), 740–746. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00745.x> Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)40645-1/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)40645-1/fulltext)

22. MHS, K. L., MD. (2020, January 23). The hype on hyaluronic acid. Harvard Health Blog. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-hype-on-hyaluronic-acid-2020012318653>
23. Rayahin, J. E., Buhrman, J. S., Zhang, Y., Koh, T. J., & Gemeinhart, R. A. (2015). High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 1(7), 481. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00181> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4533115/>
24. Cruvinel, W. de M., Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. de, Silva, N. P. da, & Andrade, L. E. C. (2010). Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(4), 434–447. <https://doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>
25. CDC. (2022, August 9). What Is ADHD? Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/facts.html>
26. Magnus, W., Nazir, S., Anilkumar, A. C., & Shaban, K. (2020). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
27. Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390809002445?via%3Dihub>
28. Contini, V., Rovaris, D. L., Victor, M. M., Grevet, E. H., Rohde, L. A., & Bau, C. H. D. (2013). Pharmacogenetics of response to methylphenidate in adult patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 23(6), 555–560. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.05.006> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X12001411?via%3Dihub>
29. Roman, T., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2002). Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 24, 196–201. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462002000400010> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/Nc5r4YKfWKcbVPb9tSbszSx/abstract/?format=html&lang=pt&stop=next>

30. Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*, 51(5), 315–335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658> Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1701658>
31. Centers for Disease Control and Prevention. (2022, August 9). Symptoms and diagnosis of ADHD. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>
32. Slater, J., Joober, R., Koborsy, B. L., Mitchell, S., Sahlas, E., & Palmer, C. (2022). Can electroencephalography (EEG) identify ADHD subtypes? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 139, 104752. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104752> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976342200241X?via%3Dihub>
33. Lopez-Vergara, H. I., & Colder, C. R. (2013). An Examination of the Specificity of Motivation and Executive Functioning in ADHD Symptom-Clusters in Adolescence. *Journal of Pediatric Psychology*, 38(10), 1081–1090. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jst050> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809724/>
34. What Is Reinforcement? Psychology, Definition, And Applications | Betterhelp. (n.d.). [Www.betterhelp.com](http://www.betterhelp.com). Disponível em: <https://www.betterhelp.com/advice/psychologists/what-is-reinforcement-psychology-definition-and-applications/>
35. Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2018). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-018-0632-3>
36. Dopamine Receptor - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). [Www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/dopamine-receptor>
37. Sonne, J., & Lopez-Ojeda, W. (2019). Dopamine. *Nih.gov; StatPearls Publishing*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535451/>
38. Maiese, K. (2022, April). Neurotransmissão. *Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD*. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/neurotransmiss%C3%A3o/neurotransmiss%C3%A3o>

39. Graves, S. M., Xie, Z., Stout, K. A., Zampese, E., Burbulla, L. F., Shih, J. C., Kondapalli, J., Patriarchi, T., Tian, L., Brichta, L., Greengard, P., Krainc, D., Schumacker, P. T., & Surmeier, D. J. (2020). Dopamine metabolism by a monoamine oxidase mitochondrial shuttle activates the electron transport chain. *Nature Neuroscience*, 23(1), 15–20. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0556-3> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7257994/>
40. Vaughan, R. A., & Foster, J. D. (2013). Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(9), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.005> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831354/>
41. CDC. (2022, August 9). Treatment of ADHD. Centers for Disease Control and Prevention; CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html>
42. Medication Management. (n.d.). CHADD. Disponível em: <https://chadd.org/for-adults/medication-management/>
43. Loureiro, N. I. V., Matheus-Guimarães, C., Santos, D. O., Fabri, R. G. F., Rodrigues, C. R., & Castro, H. C. (2005). Tourette: por dentro da síndrome. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 32, 218–230. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000400004> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/x6yg7b59hfZSytLDPnDqQdq/>
44. Infarmed (2023) Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa>
45. Methylphenidate. (2005, June 13). Go.drugbank.com. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422>
46. PubChem. (n.d.). Methylphenidate. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4158#section=Human-Metabolite-Information>
47. Verghese, C., & Abdijadid, S. (2020, May 7). Methylphenidate. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482451/>
48. Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255–270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763417308072>

49. Vesicular Monoamine Transporter 2 - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.).
Www.sciencedirect.com. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/vesicular-monoamine-transporter-2>
50. Infarmed (2020) Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Rubifen 5 mg, 10 mg, 20 mg
Comprimido
51. Infarmed (2022) Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Rubifen Retard 10 mg, 20 mg,
30, 40 mg Cápsulas de libertação modificada
52. Infarmed (2023) Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Ritalina LA 20, 30, 40, 60 mg
Cápsulas de libertação modificada
53. Infarmed (2022) Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Concerta 54 mg Comprimidos
de libertação prolongada
54. Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2021). Evidence-based
pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology &
Therapeutics*, 230(230), 107940. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>
Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582100142X?via%3Dihub>
55. Infarmed (2023) Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Elvanse 30, 50, 70 mg
Cápsulas
56. Goodman, D. W. (2010). Lisdexamfetamine dimesylate (vyvanse), a prodrug stimulant for
attention-deficit/hyperactivity disorder. *P & T : A Peer-Reviewed Journal for Formulary
Management*, 35(5), 273–287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873712/>
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873712/>
57. PubChem. (n.d.). Lisdexamfetamine dimesylate. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em:
[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597697#section=Pharmacology-and-
Biochemistry](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597697#section=Pharmacology-and-Biochemistry)
58. Ermer, J. C., Pennick, M., & Frick, G. (2016). Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug
Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. *Clinical Drug Investigation*,
36(5), 341–356. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0354-y> Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823324/>
59. Peptide Transporter 1 - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Www.sciencedirect.com.
Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/peptide-
transporter-1](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/peptide-transporter-1)
60. Poklis, A., Still, J., Slattum, P. W., Edinboro, L. F., Saady, J. J., & Costantino, A. (1998). Urinary
Excretion of d-Amphetamine Following Oral Doses in Humans: Implications for Urine Drug
Testing. *Journal of Analytical Toxicology*, 22(6), 481–486.

- <https://doi.org/10.1093/jat/22.6.481> Disponível em: <https://academic.oup.com/jat/article/22/6/481/781872?login=true>
61. Islam, S. U. (2016). Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 95(5), e2658. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002658> Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/02020/clinical_uses_of_probiotics.45.aspx
 62. Saad, S. M. I. (2006). Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(1), 1–16. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T9SMSGKc8Mq37HXJyhSpM3K/?lang=pt>
 63. Probiotics. (n.d.). International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Disponível em: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/probiotics/>
 64. World Gastroenterology Organisation (WGO). (n.d.). World Gastroenterology Organisation (WGO). Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
 65. Adak, A., & Khan, M. R. (2018). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2943-4>
 66. Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/>
 67. 16S Ribosomal RNA - an overview | ScienceDirect Topics. (2014). *Sciencedirect.com*. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/16s-ribosomal-rna>
 68. Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2019). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 35–56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2> Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-018-0061-2>
 69. Coelho, G. D. P., Ayres, L. F. A., Barreto, D. S., Henriques, B. D., Prado, M. R. M. C., & Passos, C. M. D. (2021). A microbiota adquirida de acordo com a via de nascimento: uma revisão integrativa. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 29, e3446. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/r959F4dwG98qnXMgf3Y8wBb/abstract/?lang=pt>
 70. Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886036/>

71. CDC. (2019). CDC -What is inflammatory bowel disease (IBD)? - Inflammatory Bowel Disease - Division of Population Health. CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ibd/what-is-ibd.htm>
72. McDowell, C., Farooq, U., & Haseeb, M. (2020). Inflammatory Bowel Disease (IBD). PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>
73. Ranasinghe, I. R., & Hsu, R. (2022). Crohn Disease. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
74. Walfish, A. E., & Antonio, R. (2020, June). Doença de Crohn. Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal/doen%C3%A7a-de-crohn>
75. Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's Disease: Diagnosis and Management. American Family Physician, 98(11), 661–669. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1201/p661.html>
76. Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. The Lancet, 380(9853), 1590–1605. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60026-9) Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60026-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60026-9/fulltext)
77. Mucin - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). Disponível em: www.sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/mucin>
78. Pinzón Martín, S., Seeberger, P. H., & Varón Silva, D. (2019). Mucins and Pathogenic Mucin-Like Molecules Are Immunomodulators During Infection and Targets for Diagnostics and Vaccines. Frontiers in Chemistry, 7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00710> Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2019.00710/full>
79. Yang, E., & Shen, J. (2020). The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease: A critical review. Cell Proliferation, 54(1). <https://doi.org/10.1111/cpr.12958> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791172/>
80. Th1 Cell - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). www.sciencedirect.com. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/th1-cell>
81. Th17 Cell - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). www.sciencedirect.com. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/th17-cell>
82. Moncrieffe, H. (2016). Regulatory T Cells (Tregs) | British Society for Immunology. Immunology.org. Disponível em: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/regulatory-t-cells-tregs>

83. Beutler, B. (2004). Innate immunity: an overview. *Molecular Immunology*, 40(12), 845–859.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005> Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016158900300316X?via%3Dihub>
84. Lynch, W. D., & Hsu, R. (2022, June 11). Ulcerative Colitis. Nih.gov; StatPearls Publishing.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>
85. Yomoc. (n.d.). Doenças inflamatórias intestinais - Germano de Sousa - Artigos.
Www.germanodesousa.com. Disponível em: <https://www.germanodesousa.com/areas-clinicas/doencas-inflamatorias-intestinais/>
86. Keshteli, A. H., Madsen, K. L., & Dieleman, L. A. (2019). Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071498> Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262022/>
87. Porter, R. J., Kalla, R., & Ho, G.-T. (2020). Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Research*, 9.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.20805.1> Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194476/>
88. Ziello, J. E., Jovin, I. S., & Huang, Y. (2007). Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *The Yale Journal of Biology and medicine*, 80(2), 51–60. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140184/>
89. Carolina, S. F. F. B., PharmD South University School of Pharmacy Columbia, South Carolina Kelly J. Clark, PharmD Department of Pharmacy Practice South University School of Pharmacy Columbia, South. (n.d.). Overview of TNF Inhibitors for Treating Inflammatory Bowel Disease. *Www.uspharmacist.com*. Disponível em:
<https://www.uspharmacist.com/article/overview-of-tnf-inhibitors-for-treating-inflammatory-bowel-disease>
90. Sands, B. E., & Kaplan, G. G. (2007). The Role of TNF α in Ulcerative Colitis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47(8), 930–941. <https://doi.org/10.1177/0091270007301623> Disponível em:
<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270007301623>
91. Chey, W. D., Kurlander, J., & Eswaran, S. (2015). Irritable Bowel Syndrome. *JAMA*, 313(9), 949. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0954> Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2174034>
92. Patel, N., & Shackelford, K. (2020). Irritable Bowel Syndrome. *PubMed; StatPearls Publishing*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534810/>

93. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2020, January 12). Symptoms & Causes of Irritable Bowel Syndrome | NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/irritable-bowel-syndrome/symptoms-causes>
94. Barbara, G., Cremon, C., Carini, G., Bellacosa, L., Zecchi, L., De Giorgio, R., Corinaldesi, R., & Stanghellini, V. (2011). The immune system in irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(4), 349–359. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.349> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228974/>
95. Corticotropin Releasing Factor - an overview | ScienceDirect Topics. (2014). Sciencedirect.com. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/corticotropin-releasing-factor>
96. Hillestad, E. M. R., van der Meeren, A., Nagaraja, B. H., Bjørsvik, B. R., Haleem, N., Benitez-Paez, A., Sanz, Y., Hausken, T., Lied, G. A., Lundervold, A., & Berentsen, B. (2022). Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 28(4), 412–431. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.412> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790555/>
97. Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., Dequenne, I., de Timary, P., & Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(454). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6974441/>
98. World Gastroenterology Organisation (WGO). (n.d.). World Gastroenterology Organisation (WGO). Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
99. Dale, H. F., Rasmussen, S. H., Asiller, Ö. Ö., & Lied, G. A. (2019). Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092048> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480656/>
100. Vakadaris, G., Stefanis, C., Giorgi, E., Brouvalis, M., Voidarou, C. (Chrysa), Kourkoutas, Y., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2023). The Role of Probiotics in Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature. *Biomedicines*, 11(2), 494. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020494> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/494>

101. Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *American Family Physician*, 96(3), 170–178. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0801/p170.html>
102. Harnett, J., & Pearce, L. (2011). *Streptococcus thermophilus* - an overview | ScienceDirect Topics. [Www.sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/streptococcus-thermophilus). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/streptococcus-thermophilus>
103. *Enterococcus faecium: A Probiotic that Sparks the Importance of Safety Testing*. (2021, September 20). International Probiotics Association. Disponível em: <https://internationalprobiotics.org/enterococcus-faecium-a-probiotic-that-sparks-the-importance-of-safety-testing/>
104. Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064> Disponível em: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?doi=10.4014/jmb.1906.06064>
105. Atyflor®. (n.d.). Atyflor. Disponível em: <https://www.atyflor.pt/>
106. Duobiotic Cápsulas – MyPharma. (n.d.). Disponível em: [://mypharma.pt/portfolio-item/duobiotic-capsulas/](https://mypharma.pt/portfolio-item/duobiotic-capsulas/)
107. SYMBIOSYS Alflorex® - Pour adultes | Symbiosys. (n.d.). [Pt.symbiosys.com](https://pt.symbiosys.com). Disponível em: <https://pt.symbiosys.com/symbiosys-alflorex-46225.html>

Anexos

Anexo 1: Material de divulgação para as redes sociais da Farmácia Matosinhos Sul



Anexo 2: *Powerpoint* de apoio à apresentação “Dermatofitoses e Aconselhamento Farmacêutico” para a equipa da Farmácia Matosinhos Sul.

DERMATOFITOSE

E ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Inês Tavares, 5º ano MICF FFUP

ÍNDICE

01

Introdução às
Dermatofitoses

02

Tinha da Barba
(*Tinea barbae*)

03

Tinha do Couro Cabeludo
(*Tinea capitis*)

04

Tinha Corporal
(*Tinea corporis*)

05

Tinha Crural
(*Tinea cruris*)

06

Pé de Atleta
(*Tinea pedis*)

01

INTRODUÇÃO ÀS DERMATOFIToses

INTRODUÇÃO ÀS DERMATOFIToses

Dermatofitose é uma infecção causada por dermatófitos, fungos que invadem tecidos constituídos por queratina, de onde podemos ressaltar a pele, cabelo e unhas

Estes fungos são queratinofílicos



Produzem enzimas que degradam a queratina, usando-a como nutrição

Não vão desenvolver em tecidos não queratinizados

Qualquer infecção causada por dermatófitos é designada por *Tinea*

Classificação varia de acordo com a localização

[1] [2]

INTRODUÇÃO ÀS DERMATOFIToses

As infecções humanas são provocadas por *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton spp.*

[2]

A transmissão de infecções por dermatófitos para humanos ocorre através do contato direto com:

Animais infectados
(zoofílicos)

Humanos infectados
(antropofílicos)

Solo (geofílicos)

[1]

Em alguns casos temos a transmissão da infecção através do contacto com fómites (objetos que podem transportar o agente infeccioso)

INTRODUÇÃO ÀS DERMATOFIToses

A descamação do estrato córneo e a produção de ácidos gordos pela pele aumentam a sua resistência, dificultando a evolução de uma infecção fúngica.

MAS

Fatores como a idade, a resposta imunológica individual ou a presença de doenças como a diabetes mellitus ou doenças autoimunes aumentam a probabilidade do desenvolvimento de uma dermatofitose

[1]

02

TINEA BARBAE



DermNetNZ



Public Health Image Library of the Centers for Disease Control and Prevention.

TINEA BARBAE

Tinha da barba é uma dermatofitose pouco usual que afeta a pele, os pêlos e os folículos pilosos da zona da barba e bigode.

É causada exclusivamente por transmissão animal-humano ou humano-humano (raro)

Casos mais comuns: Infecções por *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum* [1]

Imagem 1 e 2: Casos de *Tinea barbae*

TINEA BARBAE

Transmissão Zoofílica



Apresentação inflamatória

Transmissão Antropofílica



Apresentação não inflamatória

A forma inflamatória é caracterizada principalmente por apresentar uma lesão chamada **querion**



Os pêlos na zona afetada tornam-se quebradiços, caindo facilmente e provocando falhas na barba.



Placa eritematosa com pústulas que podem secretar pus

[1], [3]

TINEA BARBAE

Tratamento (Indicação e prescrição médica)

Terapêutica Farmacológica Oral

Tratamento tópico com antifúngicos e/ou com corticosteroides

Antifúngicos

Terbinafina

Fluconazol

Itraconazol

Adjuvante da terapêutica oral

Não é suficiente como tratamento único

Corticosteroides

Associados em caso de querion

[1], [3]

TINEA BARBAE

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Exemplos de MNSRM que podem ser recomendados como adjuvantes da terapêutica oral:



20 mg/g Cetoconazol
1 vez por dia na zona afetada (2 a 4 semanas)

Evitar partilha de produtos de higiene pessoal, tais como toalhas.

Aconselhar o barbear completo

É importante relembrar a substituição da lâmina de barbear sazonalmente

A drenagem do querion é altamente desaconselhada

[1], [3], [4], [5]

03

TINEA CAPITIS

TINEA CAPITIS



DermNetNZ



Thomas Habif, MD

Tinha do Couro Cabeludo é uma dermatofitose que afeta o cabelo e o couro cabeludo e também pode afetar as pestanas e sobrancelhas

Pode ocorrer em qualquer faixa etária mas é mais frequente em crianças

Casos mais comuns: Infecções por *Trichophyton* e *Microsporum*

Transmissão através de contacto com humanos ou animais infetados, através do solo ou através de fômites (chapéus ou pentes de cabelo)

É altamente contagiosa

[6], [7]

Imagem 3 e 4: Casos de *Tinea capitis*

TINEA CAPITIS

Ao contrário da forma não inflamatória, a forma inflamatória pode apresentar complicações como **Alopecia Cicatricial** e Querion (tal como na *Tinea Barbea*)



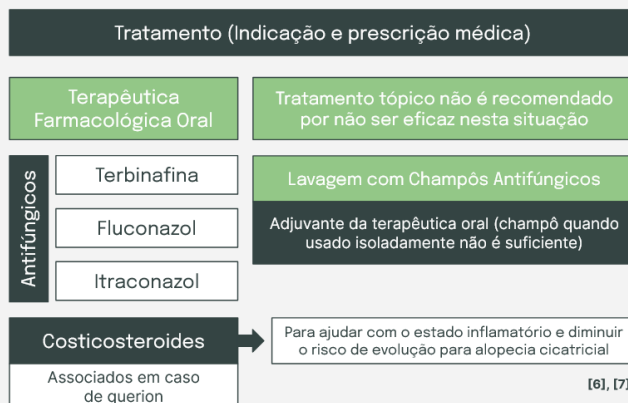
A pele na sua função normal é substituída por pele cicatrizada, tornando-se impossível regenerar o folículo piloso, e deixando de nascer pelo de uma forma definitiva

Pode também apresentar favo que se apresenta com nódulos exsudativos, abscessos ou crostas.

Caraterizada também por descamações do estrato córnea do couro cabeludo

[6], [7], [8]

TINEA CAPITIS



TINEA CAPITIS ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Exemplos de MNSRM que podem ser recomendados como adjuvantes da terapêutica oral:



Champô 20 mg/g Cetoconazol
2 vezes por semana (2 a 4 semanas)

Após massagar no couro cabeludo,
deixar atuar 5 minutos antes de enxaguar

Tem um bom prognóstico quando tratada desde cedo (evitando alopecia cicatricial)

Evitar a partilha de objetos pessoais em contacto com o couro cabeludo

Fazer a lavagem e desinfecção de chapéus e fronhas de almofada

Em relação a crianças, deve-se informar os pais para avisarem nas escolas, para evitar contágio por partilha de materiais

[6], [7], [9], [10]

04

TINEA CORPORIS



© Springer Science+Business Media



© Springer Science+Business Media

Imagem 5 e 6: Casos de *Tinea corporis*

TINEA CORPORIS

Tinha Corporal é uma dermatofitose que afeta o tronco, os braços, as pernas e o pescoço.

Muito frequente em todo o mundo, mais prevalente em crianças

Casos mais comuns: Infecções por *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Microsporum canis*

Transmissão através de contacto com humanos ou animais infetados, ou com o solo

Calor e humidade excessivos, e roupas apertadas podem exacerbar a manifestação clínica

[11], [12]

TINEA CORPORIS

Os pacientes apresentam regularmente uma erupção cutânea (com placas e/ou pústulas) de cor avermelhada e forma circular, à qual está associada muito prurido



Apresentam-se com margens bem delimitadas e com bordas escamosas salientes

As lesões avançam de forma periférica, acabando por deixar uma clareira na zona nuclear, associada a uma descamação do estrato córneo, originando a forma de anel.

[11], [12]

TINEA CORPORIS

Tratamento (Indicação e prescrição médica)

Tratamento tópico

Antifúngicos

Clotrimazol

Cetoconazol

Miconazol

Terbinafina

Nitrato de Econazol

Antifúngicos orais

Em casos de lesões de área extensa e persistentes

Antifúngicos

Terbinafina

Fluconazol

Itraconazol

[11], [12]

TINEA CORPORIS

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Exemplos de MNSRM que podem ser recomendados:



20 mg/g Cetoconazol
1 vez por dia nas lesões



10 mg/g Clotrimazol
2/3 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Nitrato de Econazol
2 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Cloridrato de terbinafina
1 vez por dia nas lesões
(máximo de 1 semana)

Recomendar o uso de roupa leve, que não
fique muito ajustada ao corpo

Manter a pele limpa e seca para evitar o
desenvolvimento da tunha corporal

[4], [11], [12], [13], [14], [15]

05

TINEA CRURIS

TINEA CRURIS

Tinha crural, também conhecida como prurido de jock, é uma infecção que envolve a pele genital, púbica, perineal e perianal

Áreas intertriginosas são ambientes propícios ao desenvolvimento da infecção pelo fungo, sendo que o suor, o atrito entre as dobras e o pH alcalino são agentes potenciadores

Casos mais comuns: Infecções por *Trichophyton rubrum* ou *T. mentagrophytes*

Transmissão através de contacto com humanos ou animais infetados, através do solo.

Caraterizada por placa circular eritematosa, escamosa, com borda saliente e clareamento nuclear, estendendo-se desde a virilha e períneo até a região perianal

[16], [17]

TINEA CRURIS

Tratamento (Indicação e prescrição médica)

Tratamento tópico

Clotrimazol

Cetoconazol

Miconazol

Terbinafina

Nitrato de Econazol

Antifúngicos orais

Só em situações crónicas

[13], [16], [17]

TINEA CRURIS

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Exemplos de MNSRM que podem ser recomendados:



20 mg/g Cetoconazol
1 vez por dia nas lesões



10 mg/g Clotrimazol
2/3 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Nitrato de Econazol
2 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Cloridrato de terbinafina
1 vez por dia nas lesões
(máximo de 1 semana)



10 mg/g Nitrato de Econazol
2 vezes por dia nas lesões

Pó Cutâneo

Recomendar o uso de roupa interior que não
fique apertada

Garantir a manutenção da pele seca na
região

Aplicação de talco na zona inguinal, para
manutenção da secura

[4], [13], [14], [15], [16], [17]

06

TINEA PEDIS

TINEA PEDIS



© Springer Science+Business Media

Imagem 7: Caso de *Tinea pedis*

O pé de atleta é uma dermatofitose que afeta a planta do pé, as zonas interdigitais entre os dedos, e as unhas.

Muito frequente em todo o mundo e mais prevalente em homens adultos

Infeção por *Trichophyton rubrum*

A incidência de pé de atleta é maior nos pacientes que frequentam balneários públicos, bem como piscinas

O uso de sapatos oclusivos por longos períodos, o suor e o atrito podem provocar um aumento da flora bacteriana contribuindo para a exacerbação das manifestações clínicas

[18], [19]

TINEA PEDIS

Geralmente manifestações de dermatites interdigitais causadas pelo atrito, fissuras e descamação.

Geralmente acompanhadas por prurido e mau odor

Forma intertriginosa crónica

Descamação, eritema e erosão da pele dos pés (zona inferior e interdigital)

Forma ulcerativa aguda

Lesões maceradas e com bordas descamativas.

Forma vesicobolhosa

Vesículas nas plantas dos pés que evoluem para a formação de bolhas.

[18], [19]

TINEA PEDIS

Tratamento (Indicação e prescrição médica)

Tratamento tópico		Antifúngicos orais
		Só em situações crônicas
Antifúngicos	Clotrimazol	
	Cetoconazol	
	Miconazol	
	Terbinafina	
	Nitrato de Econazol	
	Bifonazol	

[18], [19], [13], [20]

TINEA PEDIS

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Exemplos de MNSRM que podem ser recomendados:



10 mg/g Bifonazol
2 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Clotrimazol
2/3 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Nitrato de Econazol
2 vezes por dia nas lesões



10 mg/g Cloridrato de terbinafina
1 vez por dia nas lesões
(máximo de 1 semana)



10 mg/g Nitrato de Econazol
2 vezes por dia nas lesões

Pó Cutâneo

Uso de calçado em balneários públicos

Evitar calçado oclusivo

Uso de pós cutâneos para ajudar na manutenção
de um ambiente seco

Uso de Sprays/Pós Antissépticos

Secar bem os espaços interdigitais após o banho

[4], [13], [14], [15], [18], [19], [20]

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kuruvella, T., & Pandey, S. (2021). *Tinea Barbae*. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563204/>
- [2] Aaron, D. M. (2021, September 9). Visão geral das dermatofitoses. Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/vis%C3%A3o-geral-das-dermatofitoses>
- [3] Aaron, D. M. (2021, September 9). Tinha da barba (prurido do barbeiro). Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/tinha-da-barba-prurido-do-barbeiro>
- [4] Informed (2021) Resumo das características do medicamento: Tedol 20 mg/g creme.
- [5] Informed (2021) Resumo das características do medicamento: Nizoral 20 mg/g creme.
- [6] Al Aboud, A. M., & Crane, J. S. (2020). *Tinea Capitis*. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536909/>
- [7] Aaron, D. M. (2021, September 9). Tinha da cabeça (tinha do couro cabeludo). Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/tinha-da-cabe%C3%A7a-tinha-do-couro-cabeludo>
- [8] Alopecia Cicatricial | CUF. (n.d.). www.cuf.pt. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/aloppecia-cicatricial>
- [9] Informed (2021) Resumo das características do medicamento: Tedol 20 mg/g champô.
- [10] Informed (2022) Resumo das características do medicamento: Nizoral 20 mg/g champô.
- [11] Yee, G., & Al Aboud, A. M. (2020). *Tinea Corporis*. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544360/>
- [12] Aaron, D. M. (2021, September 9). Tinha corporal. Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/tinha-corporal>
- [13] Informed (2023) Resumo das características do medicamento: Pevaryl 10 mg/g creme e pó.
- [14] Informed (2022) Resumo das características do medicamento: Canesten 10 mg/g creme.
- [15] Informed (2023) Resumo das características do medicamento: Lamisil 10 mg/g creme.
- [16] Pippin, M. M., & Madden, M. L. (2020). *Tinea Cruris*. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554602/>
- [17] Aaron, D. M. (2021, September 9). Tinea Cruris (prurido Jock). Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/tinea-cruris-prurido-jock>
- [18] Nigam, P. K., & Saleh, D. (2020, May 3). *Tinea Pedis*. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470421/>
- [19] Aaron, D. M. (2021, September 9). Tinha do pé (pé de atleta). Manuais MSD Edição Para Profissionais; Manuais MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/tinha-do-p%C3%A9-p%C3%A9-de-atleta>
- [20] Informed (2022) Resumo das características do medicamento: Canesten Unidia 10 mg/ml solução para pulverização cutânea



OBRIGADA!

CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), and includes icons by [Flaticon](#) and infographics & images by [Freepik](#)



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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