



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Smeera Mahesh Ratanji

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Smeera Mahesh Ratanji

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

março de 2023 a abril de 2023

Farmácia Almeida Cunha

maio de 2023 a setembro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra
Junqueiro

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a Luísa Álvares; Dr^a Sara Madureira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Gaspar Figueiras

Outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

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

Smeera Mahesh Ratanji

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto é concluído com o estágio curricular, período durante o qual todos os conhecimentos técnicos e científicos adquiridos até então são aplicados na prática profissional. O presente relatório de estágio demonstra todo o trabalho realizado no decorrer desse mesmo período. O estágio foi dividido em duas partes, uma parte realizada em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, durante os meses de março e abril de 2023, e a outra parte em farmácia comunitária, na Farmácia Almeida Cunha, entre os meses de maio e setembro de 2023.

O relatório divide-se em duas partes. A primeira parte destaca as atividades realizadas diariamente durante o estágio, assim como outras atividades de cariz intelectual que exigiram a realização de pesquisas breves. Esta primeira parte subdivide-se em duas: A e B. A parte A corresponde às atividades realizadas em contexto de farmácia hospitalar, nomeadamente: pesquisa sobre a etiologia, sintomas e formas de tratamento da Síndrome de Guillain-Barré; preparação de uma Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml e o desenvolvimento de uma ficha de preparação em contexto de Radiofarmácia. A parte B corresponde às atividades que surgiram em farmácia comunitária, designadamente: o que é a Rinite Alérgica, sintomas e formas de tratamento; uma pesquisa sobre a doença Zona, manifestações clínicas e tipos de tratamento existentes; e, por último, se os medicamentos de uso humano podem substituir medicamentos de uso veterinário.

A segunda parte aborda dois temas de desenvolvimento científico. O primeiro tema explora de que forma é que a suplementação alimentar pode ser um adjuvante na terapia antidepressiva, abordando o papel e os mecanismos de ação de certos nutrientes na fisiopatologia da depressão. O segundo tema descreve o impacto da exposição aos antibióticos na microbiota intestinal e consequências que acarreta, e de que maneira é que a toma de probióticos e prebióticos pode modular a disbiose induzida por antibióticos.

Por fim, é apresentada uma breve conclusão e reflexão sobre o estágio.

Agradecimentos

Terminando esta etapa, resta-me agradecer a todos aqueles que fizeram parte do meu percurso.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por me ter acolhido durante estes cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, assim como a todos os docentes pela partilha de conhecimentos que contribuíram para minha formação.

À minha orientadora, Professora Doutora Beatriz Quinaz e à Comissão de Estágios por todo o apoio, disponibilidade e ajuda que prestaram durante o estágio.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António e à equipa da Farmácia Almeida Cunha por me terem dado oportunidade de vivenciar a profissão farmacêutica e me terem dado espaço para aprender, crescer e desenvolver-me de forma autónoma.

Aos colegas de estágio em farmácia hospitalar, por terem estado sempre lá a dar apoio e a partilhar experiências e gargalhadas, que guardarei com carinho para sempre!

Às amigas que fiz durante estes cinco anos, por terem feito este percurso comigo e por estarem sempre lá nos bons e maus momentos. Obrigada por terem sido um apoio constante durante estes anos! Por todos os momentos que vivemos juntas, todos os risos, choros e abraços, guardar-vos-ei no meu coração para sempre!

E por fim, um obrigada especial à minha família, por me terem permitido prosseguir os meus estudos, por estarem sempre ao meu lado a apoiar-me e por me incentivarem sempre a dar o melhor mim!

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice Geral.....	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Lista de abreviaturas	viii
1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
1.A. Farmácia Hospitalar.....	1
1.A.1. Contextualização do estágio curricular	1
1.A.2. Cronograma de Atividades.....	2
1.A.3. Atividade 1: Síndrome de Guillain-Barré	4
1.A.4. Atividade 2: Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml	6
1.A.5. Atividade 3: Elaboração de uma ficha de preparação para o radiofármaco TechnoScan HDP.....	8
1.B. Farmácia Comunitária	10
1.B.1. Contextualização do estágio curricular	10
1.B.2. Cronograma de Atividades.....	11
1.B.3. Atividade 1: Rinite Alérgica.....	13
1.B.4. Atividade 2: Herpes Zoster (Zona)	15
1.B.5. Atividade 3: Medicamentos de uso humano podem substituir medicamentos veterinários?	17
2. Temas de desenvolvimento.....	19
2.A. Suplementação alimentar como adjuvante na terapia antidepressiva	19
2.B. Disbiose induzida por antibióticos.....	27
Conclusão Global	37
Bibliografia.....	38
Anexos	44

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de figuras

Figura 1 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos diferentes fármacos antidepressivos	21
Figura 2 - Impacto da exposição a antibióticos na microbiota intestinal, na função metabólica e imunitária	31
Figura 3 - Mecanismos de ação dos probióticos.....	35

Índice de tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio nos SF do CHUdSA	2
Tabela 2 – Fórmula oral líquida de hidrocortisona	7
Tabela 3 - Cronograma de atividades desenvolvidas no decorrer do estágio na Farmácia Almeida Cunha	11
Tabela 4 – Composição quantitativa relativa a uma cápsula do suplemento alimentar Primus®	23
Tabela 5 – Composição quantitativa relativa a uma cápsula do suplemento alimentar Acutil®	23

Índice de anexos

Anexo I - Ficha de preparação: Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml.....	44
Anexo II - Ficha de preparação do radiofármaco Technescan HDP	47
Anexo III - Panfleto elaborado no âmbito da atividade “1.B.3. Atividade 1: Rinite Alérgica”	48
Anexo IV - Panfleto elaborado no âmbito da atividade “1.B.4. Atividade 2: Herpes Zoster (Zona)”	51
Anexo V - Apresentação de apoio ao tema "Suplementação alimentar como adjuvante na terapia antidepressiva".....	54

Lista de abreviaturas

^{99m}Tc – Tecnécio

AG - Ácidos gordos

AI – Posto Ambulatório de Infeciologia

AIDP - Polirradiculoneuropatia

desmielinizante inflamatória aguda

AMAN - Neuropatia axonal motora aguda

AMP - Proteínas antimicrobianas

AMSAN - Neuropatia axonal sensorial e motor aguda

APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso

DAA - Diarreia associada a antibióticos

DACD - Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

DHA - Ácido docosahexaenóico

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EPA - Ácido eicosapentaenóico

FT – Farmacotecnia

GABA - Ácido gama-aminobutírico

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

IFN- γ - Interferão-gama

IL-1 β - Interleucina 1-beta

IL-2 - Interleucina-2

IL-6 - Interleucina-6

MAMPs - Padrões moleculares associados a microrganismos

NPH - Nevralgia pós-herpética

PE –Preparação de medicamentos Estéreis

PNE – Preparação de medicamentos Não Estéreis

PRR - Recetores de reconhecimento de padrões

RNS - Espécies reativas de nitrogénio

ROS - Espécies reativas de oxigénio

SCFAs - Ácidos gordos de cadeia curta

SF – Serviços Farmacêuticos

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

SSRIs - Inibidores da recaptção de serotonina

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1.A. Farmácia Hospitalar

1.A.1. Contextualização do estágio curricular

Como parte do meu estágio curricular, tive oportunidade de acompanhar o trabalho dos farmacêuticos que integram os Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), que decorreu durante o período de 1 de março a 30 de abril de 2023.

Em janeiro de 2023, foi criado o CHUdSA, resultado da fusão entre o Centro Hospitalar Universitário do Porto e o Hospital de Magalhães Lemos. Atualmente, é constituído por quatro polos físicos: o Hospital Geral de Santo António - que inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório; o Hospital de Magalhães Lemos (instituição psiquiátrica); o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN); e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães.

A equipa dos SF do CHUdSA é formada por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e técnicos auxiliares de saúde, cuja direção é da responsabilidade da farmacêutica, Dr.^a Patrocínia Rocha. Os SF têm um papel importante na gestão do circuito do medicamento e produtos de saúde, que engloba a sua seleção, aquisição, armazenamento, produção e distribuição, garantindo a sua qualidade e segurança, e tendo sempre como foco principal as necessidades dos doentes. Para tal, os SF dividem-se em várias unidades que gerem as diferentes fases desse circuito: Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), unidade de Farmacotecnia (FT) – que inclui a Preparação de medicamentos Não Estéreis (PNE), a Preparação de medicamentos Estéreis (PE) e a preparação de bolsas de Nutrição Parentérica – e Unidade de Ensaaios Clínicos (UEC). Em adição, existem também algumas unidades satélite, tais como, o Posto Ambulatório de Infeciologia (AI) localizado no Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório, a unidade de Radiofarmácia localizada no serviço de Medicina Nuclear e a farmácia do CMIN.

Os farmacêuticos do CHUdSA também estão integrados em diferentes Comissões Técnicas, tais como, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética, Comissão de Farmacovigilância, assim como vários grupos multidisciplinares, como o grupo da dor, o grupo dos cuidados paliativos, entre outros.

Sob a orientação da Dr.^a Luísa Álvares, da Dr.^a Sara Madureira e da Dr.^a Ana Sofia Fontes, segui o trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos nas várias unidades dos SF, onde tive oportunidade de desenvolver algumas atividades e de ficar a entender a relevância do papel do farmacêutico em contexto hospitalar.

1.A.2. Cronograma de Atividades

O estágio nos SF do CHUdSA foi realizado ao longo de oito semanas, passando pelas várias unidades dos SF, e cujo cronograma se encontra representado na **tabela 1**.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio nos SF do CHUdSA

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
01/03 a 08/03	09/03 a 15/03	16/03 a 22/03	23/03 a 29/03	30/03 a 06/04	10/04 a 14/04	17/04 a 21/04	24/04 a 28/04
Apresentação APF/UEC	UFA	DIDDU	FT	UFO	Outras unidades	Atividades	Relatório

O APF é responsável por fazer a gestão da seleção e receção dos medicamentos e outros produtos de saúde, para os vários serviços do CHUdSA, assim como a sua distribuição clássica, de modo a cobrir as necessidades destes. Aqui está implementado um sistema de KANBAN, que são cartões que funcionam como um indicativo do *stock* mínimo, a partir do qual se procede à encomenda dos respetivos produtos.

Os ensaios clínicos constituem uma parte importante no desenvolvimento de novos tratamentos, de forma a melhorar a qualidade de vida dos doentes. Os farmacêuticos que integram a equipa da UEC têm um papel relevante no controlo de todo o circuito do medicamento experimental, desde a sua receção até à sua dispensa e devolução/inutilização, tendo sempre em atenção que os protocolos são obedecidos. É requerido aos farmacêuticos a realização de uma formação em Boas Práticas Clínicas, a qual tive oportunidade de realizar.

Na UFA é feita a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, cuja aprovação está descrita em diplomas legais ou mediante deliberação da CFT. O farmacêutico deve, em primeiro lugar, fazer a validação da prescrição, onde avalia se o medicamento é adequado, se a dose, a via de administração e a frequência de administração estão corretas. A dispensa dos medicamentos é feita, usualmente, para um período de 30 dias, exceto se o doente se encontrar num regime excecional, no qual esse período pode ser prolongado. Desta forma, o farmacêutico é capaz de avaliar a adesão do doente à terapêutica e fazer a devida monitorização do aparecimento de possíveis efeitos adversos.

A DIDDU assegura a dispensa de medicamentos aos doentes que se encontram em regime de internamento nos serviços do Hospital Geral de Santo António. Para tal, o farmacêutico é responsável por fazer a validação das prescrições, devendo ter em conta a dose, via de administração, interações, duplicações, forma farmacêutica e frequência de administração. A dispensa dos medicamentos é feita em regime de distribuição unitária, ou seja, é dispensado aos doentes internados a medicação necessária para 24 horas. Nesta unidade, cabe também ao farmacêutico assegurar a dispensa de estupefacientes e de medicamentos derivados do plasma humano, que seguem circuitos diferentes ao circuito do medicamento, e cuja requisição é feita através do preenchimento dos respetivos formulários (por exemplo, o “Anexo X” para estupefacientes), o que possibilita fazer o controlo da rastreabilidade.

Quando as opções que a indústria farmacêutica oferece não chegam para satisfazer as necessidades dos doentes, a unidade de FT procura dar resposta a essas carências através da personalização da terapêutica, onde a PNE e PE assumem um papel significativo. Na PNE, é comum o desenvolvimento de formas farmacêuticas que se adequem melhor aos doentes, sejam elas preparadas a partir de matéria-prima ou formas farmacêuticas já existentes no mercado. Na PE, um dos exemplos é o fracionamento de injetáveis que permite não só ajustar a dose a administrar aos doentes, como evitar desperdícios. Por último, a preparação de bolsas para Nutrição Parentérica é também da responsabilidade da FT, onde a maioria é destinada para neonatos, recém-nascidos e adolescentes. A sua manipulação é feita em salas controladas e em câmaras de fluxo laminar.

Os medicamentos citotóxicos apresentam riscos acrescidos quando comparados aos restantes grupos de medicamentos, pelo que a sua preparação é feita em separado, em condições controladas. A UFO assume a responsabilidade de validar as prescrições e de preparar a medicação para os doentes em regimes de quimioterapia, que realizam tratamento no Hospital de Dia.

Os farmacêuticos no CMIN estão em contacto com doentes, na maioria, pediátricos, desde neonatos a adolescentes, em regime de ambulatório ou internamento. A validação das prescrições torna-se num passo fulcral, pois deve ter em conta a idade do doente, se é necessário proceder a ajustes posológicos, se a forma farmacêutica é adequada e se a administração de determinada substância ativa não irá provocar efeitos adversos.

A Radiofarmácia é uma unidade que pertence ao serviço de Medicina Nuclear do CHUdSA. Aqui, o papel do farmacêutico é particularmente importante, uma vez que assume responsabilidade na preparação e controlo de qualidade dos radiofármacos, cujo uso se destina, usualmente, para fins de diagnóstico. Como se tratam de fármacos que exigem um cuidado especial, estes são preparados em instalações próprias e com recurso a equipamento de proteção individual.

No AI, a validação de prescrições e a dispensa de medicamentos é feita, principalmente, a doentes que necessitam de tratamento contra a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e outras infeções oportunistas. Adicionalmente, é também feita a dispensa de medicamentos a doentes que estão integrados no Centro de Terapêutica Combinada, localizado no antigo Hospital Joaquim Urbano, onde fazem a toma observada de toda a medicação (antirretrovirais, tuberculostáticos, psicofármacos e metadona), diariamente, no mesmo local.

O Sistema de Gestão da Qualidade, implementado nos SF, visa encontrar quais os pontos fracos existentes no serviço, a fim de garantir o seu bom funcionamento. Este sistema segue a norma ISO 9001:2015, que se baseia em princípios pré-estabelecidos e cujas decisões são implementadas com base em evidência. Deste modo, assegura-se que as necessidades dos doentes são correspondidas.

Concluindo, o farmacêutico hospitalar é responsável pela avaliação da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, tendo sempre como foco principal os doentes, constituindo uma peça fundamental no acesso aos tratamentos.

1.A.3. Atividade 1: Síndrome de Guillain-Barré

Contextualização:

Os farmacêuticos, na unidade da DIDDU, são responsáveis pela validação das prescrições dos diferentes internamentos do hospital, assim como têm a responsabilidade de dispensar e fazer o controlo da rastreabilidade dos estupefacientes e dos medicamentos derivados do plasma humano.

Durante o período em que estive nesta unidade, foram várias as requisições feitas para a dispensa de medicamentos derivados do plasma humano, cuja justificação clínica seria para o tratamento da Síndrome de Guillain-Barré.

Assim sendo, propuseram-me que fizesse uma pesquisa sobre a etiologia da doença, sintomas associados e quais as opções de tratamento existentes.

Desenvolvimento/Intervenção:

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) trata-se de uma polineuropatia aguda imunomediada que causa fraqueza muscular média a severa, progredindo muito rapidamente, de forma simétrica e ascendente. A causa está muitas vezes associada a infeções prévias por microrganismos patogénicos, tais como, *Campylobacter jejuni*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus SARS-CoV-2, entre outros, ou por outros agentes como toxinas, vacinas e certos fármacos ou patologias já existentes.^{1,2}

Em termos fisiopatológicos, estes agentes irão desencadear uma resposta imune exacerbada, danificando os nervos periféricos (motores, sensitivos, cranianos e simpáticos), quer seja na mielina ou na parte axonal.³ Por exemplo, numa infeção prévia por *Campylobacter jejuni*, esta bactéria possui lipopolissacarídeos que mimetizam a fração oligossacarídica dos gangliosídeos presentes nos nervos periféricos. Daqui resulta uma reação cruzada, onde os autoanticorpos se ligam a esses gangliosídeos contribuindo para a danificação do nervo.⁴

Os indivíduos afetados por SGB podem apresentar diferentes formas clínicas e manifestações fisiopatológicas desta polineuropatia, sendo estas: polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP), neuropatia axonal motora aguda (AMAN), neuropatia axonal sensorial e motora aguda (AMSAN) e a síndrome de Miller-Fisher.³ A AIDP é a forma mais comum desta síndrome, caracterizando-se por uma desmielinização severa dos nervos e pela presença de infiltrados de células T e macrófagos que contribuem para o processo inflamatório. Nas formas axonais de SGB, a AMAN e a AMSAN, o processo inflamatório dá-se pela ativação do complemento e resposta imune mediada por anticorpos, nomeadamente imunoglobulina G, resultando na destruição do axónio. Por fim, na síndrome de Miller-Fisher verifica-se também uma desmielinização severa do nervo, ocorrendo ataxia, oftalmoplegia e arreflexia.^{1,2,3}

Os sintomas da SGB variam conforme a forma clínica que afeta o doente. Alguns destes são fraqueza nas pernas e braços, sensação de formiguelo nos tornozelos, pulsos e nos dedos das mãos e dos pés, aumento do ritmo cardíaco, dificuldade em respirar, entre outros.³ A debilidade muscular

é rapidamente progressiva, sendo que a maioria dos doentes afetados atinge uma debilidade máxima duas a quatro semanas após o início dos sintomas.³

Em relação ao tratamento este tem como objetivo modular a resposta autoimune bloqueando-a e acelerando a recuperação, porém a extensão do dano nervoso não se altera.^{2,3} Para tal, a opção de tratamento mais indicada é a administração intravenosa de imunoglobulina humana normal, uma vez que a sua administração é mais fácil e é bem tolerada por parte dos doentes.⁵

As imunoglobulinas são glicoproteínas do tipo gamaglobulina, de origem humana, que podem existir na forma de vários isótipos, sendo o mais abundante a imunoglobulina G.² De acordo com o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, a terapia com administração de imunoglobulina humana normal está indicada em casos de terapêutica de substituição ou em casos de imunomodulação, como acontece na SGB.^{6,7} Assim sendo, a administração intravenosa de imunoglobulina humana normal para tratamento da SGB deve iniciar-se dentro de quatro semanas após início dos sintomas, sendo a posologia indicada a administração de 2 g/kg repartida em cinco dias, ou seja, por dia são administrados 400 mg/kg de imunoglobulina humana normal.^{5,7,8}

Caso a resposta ao tratamento anterior não seja adequada, pode-se recorrer a troca plasmática, que se mostra ser uma opção igualmente eficaz na melhoria da recuperação da doença, porém apresenta um custo maior e alguns efeitos adversos associados. Este tratamento é feito em 4 a 6 ciclos de administração, durante um período de oito a dez dias, devendo ser iniciado dentro de quatro semanas após início dos sintomas.^{3,5}

A severidade dos sintomas e a forma clínica de SGB que cada doente manifesta são fatores importantes a ter em conta na abordagem ao tratamento. No caso de doentes que apresentam síndrome de Miller-Fisher, a maioria recupera totalmente dentro de seis meses sem recorrer a tratamento farmacológico.⁵

Após o fim do tratamento, caso ocorram recaídas após oito semanas do início da doença, os doentes podem ser diagnosticados com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica.^{3,5}

Conclusão:

Em suma, a SGB é uma condição que progride muito rapidamente, cujas repercussões afetam a qualidade de vida dos doentes. Assim, é necessário que o tratamento seja iniciado o mais rapidamente possível. A abordagem ao tratamento deverá ter em conta a forma clínica manifestada, a severidade dos sintomas e a tolerância ao tipo de tratamento.

Uma vez que se tratam de medicamentos derivados do plasma humano, deverá ser feito o pedido de utilização à CFT e à Comissão Ética do hospital, assim como, se deve garantir que a dispensa destes seja sempre acompanhada pelo respetivo formulário de requisição, designado de “Modelo nº1804 da Imprensa Nacional Casa da Moeda”.

1.A.4. Atividade 2: Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml

Contextualização:

A hidrocortisona, na sua forma isolada, apresenta-se comercializada em Portugal sob formas farmacêuticas sólidas - comprimidos - sob formas farmacêuticas semissólidas – cremes e pomadas – e sob formas farmacêuticas para uso parentérico. Posto isto, a necessidade de criação de uma forma farmacêutica alternativa é cada vez mais frequente, em especial, para uso em pediatria, dado que as crianças têm uma dificuldade grande em deglutir comprimidos.

Assim sendo, durante a semana em que estive na unidade de FT, foi-me proposto desenvolver uma formulação oral líquida de hidrocortisona, 1 mg/ml, para uma criança de 3 anos, assim como a elaboração da respetiva ficha de preparação.

Desenvolvimento/Intervenção:

A hidrocortisona é um corticosteroide que apresenta diversas indicações terapêuticas, como tratamento da insuficiência suprarrenal aguda, da hiperplasia congénita da suprarrenal e, exerce também ação anti-inflamatória e imunossupressora. As doses a administrar variam consoante a patologia.^{9,10}

Uma vez que se trata de uma substância praticamente insolúvel em água (320 mg/L a 25°C)^{11,12}, a forma farmacêutica oral que mais se adequa será uma suspensão. A hidrocortisona é facilmente degradada, em particular a pH alcalino, e também em meios muito acídicos (pH < 2), pelo que a substância se apresenta estável em meios cujo pH esteja entre 3,5 e 4,5.¹³

As suspensões consistem num sistema disperso heterogéneo constituído por partículas de um sólido insolúvel num líquido. Nestas utilizam-se agentes suspensores de forma a evitar a sedimentação da substância ativa.¹⁴

A escolha da substância ativa, para obtenção de um medicamento manipulado, deve, sempre que possível, provir de matéria-prima, de forma a evitar possíveis incompatibilidades que possam afetar a estabilidade física e química da formulação.¹⁴ No entanto, o Formulário Galénico Português descreve que a preparação da Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml poderá ser feita a partir de comprimidos.¹⁵ O Resumo das Características do Medicamento prevê que a administração dos comprimidos a uma população pediátrica deverá ser feita após trituração destes. Assim sendo, não se considera um risco a obtenção da hidrocortisona a partir de comprimidos.¹⁰

A escolha dos excipientes deve ter em conta a compatibilidade com os restantes constituintes, o pH da formulação, a via de administração e, sobretudo, o grupo etário a que se destinam.¹⁴

Perante todos estes fatores referidos anteriormente, pode ser consultada na **tabela 2** a proposta da fórmula farmacêutica da Suspensão Oral de Hidrocortisona, que pode ser obtida segundo a ficha de preparação disponível no **anexo I**.

Tabela 2 – Fórmula oral líquida de hidrocortisona

Matérias-primas	Quantidade para 100 ml	Função
Comprimidos de hidrocortisona 10 mg	10 comprimidos	Substância ativa
Glicerina	2 g	Agente humectante
Ácido cítrico	q.b.p.* pH 3,5–4,5	Corretor de pH
Gel de metilcelulose a 1% com metilparabeno	50 ml	Agente suspensor
Xarope comum	q.b.p. 100 ml	Veículo

*q.b.p – quanto baste para

Para proceder à humectação dos comprimidos após a sua trituração, foi escolhida a glicerina como agente humectante, em concentração inferior a 30%.¹⁶ Contudo, esta deverá ser adicionada em quantidades não superiores a 10 g, uma vez que há risco de provocar um efeito osmótico, causando diarreias, em especial numa população pediátrica.¹⁷ A glicerina vai permitir que as partículas de hidrocortisona sejam “molhadas”, de forma a diminuir a tensão superficial, e assim evitar fenómenos de floculação.¹⁴

Como agente suspensor, optou-se pelo gel de metilcelulose a 1% com metilparabeno. A concentração de metilcelulose a utilizar em suspensões deverá estar compreendida entre 1-2%. Esta apresenta estabilidade num largo espetro de pH (2 a 12), pelo que é compatível com a hidrocortisona.^{14,16} De forma a impedir o crescimento microbológico e preservar as características da suspensão durante o maior tempo possível, procede-se à adição de conservantes, neste caso, o metilparabeno. Este deverá ser utilizado em formulações orais líquidas em concentrações de 0,01% a 0,2% e encontra-se estável em pH entre 4 e 8, por isso é compatível com a substância ativa.^{14,16}

Por fim, adicionamos o ácido cítrico como corretor de pH, de forma que a suspensão se mantenha no intervalo de pH requerido (3,5-4,5) para não comprometer a atividade da hidrocortisona e a estabilidade da formulação.¹⁴

Em relação ao acondicionamento e conservação da suspensão, esta deverá ser acondicionada num frasco de vidro âmbar e conservada no frigorífico. Quanto ao prazo de utilização, a suspensão é estável até a um máximo de 30 dias.^{14,15}

Conclusão:

A indústria farmacêutica nem sempre consegue satisfazer as diferentes necessidades que surgem para o tratamento dos doentes, em especial na população pediátrica. Torna-se assim necessário recorrer à preparação de medicamentos manipulados, onde se deve ter em conta as características das substâncias ativas, a escolha da forma farmacêutica e a compatibilidade dos excipientes. A realização desta atividade permitiu-me perceber melhor como se avaliam todos estes fatores, como desenvolver uma formulação e a elaboração da respetiva ficha de preparação.

1.A.5. Atividade 3: Elaboração de uma ficha de preparação para o radiofármaco TechneScan HDP

Contextualização:

A Radiofarmácia é uma das áreas da farmácia focada na manipulação de radiofármacos que são administrados aos doentes, quer seja para diagnóstico ou para tratamento de certas patologias ligadas à Medicina Nuclear.

Durante a minha visita à unidade de Radiofarmácia, tive oportunidade de observar como se faz a manipulação de um destes radiofármacos, nomeadamente do Osteocis HDP.

Porém, a utilização deste radiofármaco irá ser descontinuada no futuro, pelo que a unidade de Radiofarmácia irá passar a utilizar o TechneScan HDP. Sendo assim, fui desafiada a elaborar uma nova ficha de preparação para este novo radiofármaco.

Desenvolvimento/Intervenção:

Um radiofármaco ou preparação radiofarmacêutica contém na sua composição um ou mais radionuclídeos, isto é, caracteriza-se por ser uma forma farmacêutica que apresenta pelo menos uma substância radioativa em associação com uma ou mais substâncias, com destino a diagnosticar, fornecer tratamento e monitorizar.^{18,19}

Atualmente, o Tecnécio (^{99m}Tc) é um dos radionuclídeos mais utilizados em preparações radiofarmacêuticas, uma vez que apresenta um tempo de semivida curto (6,02 h) e o seu decaimento emite radiação gama com energia de 140 keV. Estas características físicas e químicas facilitam a obtenção de imagens de alto-contraste, ao mesmo tempo que a dose de radiação absorvida pelos doentes permanece baixa.^{19,20}

O ^{99m}Tc é obtido a partir da eluição feita num gerador comercial de Molibdénio/Tecnécio com soro fisiológico, formando-se no final uma solução salina de pertecnetato de sódio, que deve ser estéril e apirrogénica.^{19,20} A preparação do radiofármaco é feita pela adição de um determinado volume de pertecnetato de sódio, com a atividade requerida, ao *kit* frio comercial, que contém uma substância em estado liofilizado, pronta a ser reconstituída. Este processo designa-se assim por marcação.²⁰

O TechneScan HDP consiste num conjunto para preparações radiofarmacêuticas, constituído por 3,0 mg de oxidronato de sódio, em forma de pó liofilizado, acondicionado em frasco para injetáveis de 10 ml. Este está apenas indicado para uso em diagnóstico, em particular para realização de cintigrafias ósseas, que possibilita a observação de áreas onde a osteogénese foi alterada.²¹

O modo de preparação do TechneScan HDP, em comparação com o Osteocis HDP, apresenta algumas vantagens, nomeadamente na redução do tempo de agitação, passando de 2 minutos para o Osteocis HDP seguido de repouso de 15 minutos, para apenas 30 segundos de agitação e sem repouso.^{21,22} Quanto ao prazo de utilização, este mantém-se nas 8 horas após a marcação, em ambos os radiofármacos, porém, as condições de conservação diferem, sendo que, para o Osteocis HDP, o

radiofármaco deverá ser conservado a temperatura entre 2°C e 8°C, após a marcação, enquanto que o TechneScan HDP pode ser conservado a 25°C, após a marcação.^{21,22}

Assim sendo, considerando todas estas alterações, foi elaborada a ficha de preparação referente ao radiofármaco TechneScan HDP, que pode ser consultada no **anexo II**.

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me ficar a conhecer qual o papel do farmacêutico hospitalar na unidade de Radiofarmácia, uma vez que a preparação dos radiofármacos exige uma qualificação própria. O farmacêutico é responsável não só por garantir que as condições de preparação dos radiofármacos são atingidas, onde se inclui a elaboração das respetivas fichas de preparação dos radiofármacos, assim como, proceder ao controlo de qualidade destes.

1.B. Farmácia Comunitária

1.B.1. Contextualização do estágio curricular

Durante o período de 15 de maio a 15 de setembro de 2023, tive oportunidade de realizar o estágio em farmácia comunitária e acompanhar as funções e serviços prestados pelos farmacêuticos comunitários.

O estágio realizou-se na Farmácia Almeida Cunha, localizada na Rua Formosa, mesmo no centro da cidade do Porto, rodeada por vários hotéis, restaurantes e comércio local. Visto estar localizada numa área de referência da cidade, a farmácia é procurada por muitos turistas, trabalhadores dos estabelecimentos que envolvem a farmácia e residentes, na sua maioria idosos.

A Farmácia Almeida Cunha apresenta um horário de funcionamento de segunda-feira a sexta-feira, das 8h às 19h, e aos sábados, das 9h às 13h.

A direção-técnica da farmácia é da responsabilidade do Dr. Gaspar Figueiras. São também membros integrantes da equipa a Dr^a Teresa Figueiras (farmacêutica e proprietária da farmácia), o Dr. Bernardo Figueiras (farmacêutico), a Dr^a Cláudia Pinto (farmacêutica), a Dona Ana (especialista em dermocosmética e perfumaria), o Sr. Gonçalo (técnico de farmácia), e por fim, a Tânia (responsável pela limpeza da farmácia). Até à data de agosto de 2023 ainda era membro integrante da equipa, o Sr. Quintas (segurança).

A Farmácia Almeida Cunha presta serviços variados, como a determinação de parâmetros bioquímicos (que incluem tensão arterial, peso, altura, índice de massa corporal e glicémia), administração de injetáveis e vacinas e, ainda colabora em iniciativas tais como o Programa de Troca de Seringas e a recolha de medicamentos fora do prazo de validade e embalagens vazias através do VALORMED. Recentemente lançaram uma aplicação, através da qual prestam o serviço de entrega ao domicílio de medicamentos e outros produtos de saúde.

1.B.2. Cronograma de Atividades

O cronograma apresentado na **tabela 3** representa as atividades desenvolvidas durante o período dos quatro meses de estágio na Farmácia Almeida Cunha.

Tabela 3 - Cronograma de atividades desenvolvidas no decorrer do estágio na Farmácia Almeida Cunha

Atividades desenvolvidas	Período				
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade de medicamentos e outros produtos de saúde	✓	✓	✓	✓	
Atendimento com supervisão	✓	✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Dispensa de medicamentos		✓	✓	✓	✓
Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde		✓	✓	✓	✓
Aconselhamento farmacêutico		✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓	✓

A receção e confirmação de encomendas caracteriza-se por ser uma das atividades essenciais para o bom funcionamento da farmácia. É um ato feito diariamente, durante o qual se faz a verificação do preço de venda ao público dos medicamentos, do prazo de validade e do estado de conservação dos produtos. Isto tudo é feito com recurso ao sistema informático da farmácia, o Sifarma® 2000. É feita a separação entre medicamentos com preço marcado e medicamentos sem preço marcado e outros produtos de saúde de venda livre, cujo preço é atribuído posteriormente. Faz-se também a separação de medicamentos e produtos de saúde anteriormente reservados a pedido de algum utente. No caso de chegarem na encomenda produtos danificados, trocados ou que cuja encomenda não foi feita, procede-se à sua respetiva devolução.

O armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde é feito de acordo com a sua ordem alfabética, forma farmacêutica e prazo de validade. Os produtos são arrumados segundo o método *first-in first-out*, isto é, deve-se garantir que os produtos que apresentam um menor prazo de validade são vendidos em primeiro lugar. O armazenamento dos medicamentos deve também ter em conta o preço de venda ao público, uma vez que este sofre constantes alterações, sendo necessário sinalizar aqueles que apresentam preços diferentes.

O controlo de prazos de validade dos medicamentos e de outros produtos é feito mensalmente, a partir de uma listagem, onde constam os produtos presentes na farmácia cujo prazo

de validade se aproxima do fim. A partir daqui faz-se a devida separação dos produtos entre aqueles que serão devolvidos ao fornecedor, e aqueles cujo prazo de validade ainda permite a sua utilização completa sendo colocados para serem vendidos em primeiro lugar.

A dispensa de medicamentos tanto sujeitos como não sujeitos a receita médica, assim com outros produtos de saúde é uma das atividades de maior importância realizadas pelo farmacêutico em contexto de farmácia comunitária. É também um ato que permite ao farmacêutico fazer o aconselhamento farmacêutico individualizado aos utentes, o que possibilita verificar se os medicamentos são adequados, se se encontram na posologia certa, se existem interações entre medicamentos e reações adversas, a fim de promover a saúde e bem-estar dos utentes.

Na Farmácia Almeida Cunha, a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde é feita através do programa informático Sifarma® Atendimento e, ocasionalmente, através do Sifarma® 2000. Durante o estágio, comecei por realizar os atendimentos com supervisão de um dos farmacêuticos da equipa, mas este foi evoluindo gradualmente, até chegar ao ponto de poder realizar este ato de forma autónoma.

A prestação de serviços de saúde, tais como a determinação de parâmetros bioquímicos, enunciados anteriormente, é também uma atividade que pode ser realizada pelos farmacêuticos comunitários, e pode ser um ato utilizado para a promoção da educação para a saúde dos utentes.

Concluindo, o farmacêutico comunitário assume um papel muito importante dentro da comunidade onde se insere, uma vez que muitos utentes procuram a farmácia com sendo um local onde podem pedir aconselhamento e esclarecer as suas dúvidas. O farmacêutico comunitário é um profissional de saúde importante não só no exercício de dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, mas também pode ser um elemento de promoção da literacia em saúde.

1.B.3. Atividade 1: Rinite Alérgica

A rinite alérgica é uma patologia que afeta cerca de 10 a 20% da população mundial, sendo que em Portugal, cerca de 22% da população sofre com esta doença.²³

No decorrer do estágio, vários utentes dirigiam-se ao balcão da farmácia com questões acerca de qual o tratamento mais adequado para alívio/tratamento dos seus sintomas.

Deste modo, propus a realização de um panfleto para ser publicado nas redes sociais da farmácia, com o objetivo de esclarecer algumas dúvidas e questões frequentes sobre a mesma. O panfleto pode ser consultado no **anexo III**.

Desenvolvimento/Intervenção:

A rinite alérgica é uma doença crónica que se caracteriza por uma inflamação da mucosa nasal, mediada por imunoglobulina E, resultado da exposição a determinados alérgenos, que desencadeiam uma resposta imunológica quando entram em contacto com as vias respiratórias.²⁴ Os alérgenos mais comuns causadores da doença são os ácaros do pó, poeiras, pólenes (que têm maior incidência na primavera e verão) e pelos de animais. Existem também alguns fatores de risco que aumentam a possibilidade de ter rinite alérgica, tais como ter outras alergias, ser asmático, histórico familiar de alergias, exposição ao fumo do tabaco, entre outros.^{24,25}

Os sintomas mais frequentes ocorrem a nível nasal, tais como corrimento (rinorreia), comichão e congestão, e a nível ocular, como vermelhidão e lacrimejo (conjuntivite alérgica). Em adição, pode ocorrer tosse, dores de cabeça, cansaço extremo, muitas vezes relacionado com a dificuldade em dormir.²⁵

Segundo a *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, a rinite alérgica pode ser classificada de acordo com a duração e gravidade dos sintomas. Quanto à sua duração, pode ser:

- Intermitente: sintomas manifestam-se por menos de quatro dias/semana ou quatro semanas;
- Persistente: sintomas manifestam-se por mais de quatro dias/semana e por mais de quatro semanas.²⁶

Quanto à gravidade dos sintomas, divide-se em:

- Ligeira: sintomas não afetam a qualidade do sono dos pacientes nem a realização de atividades do dia-a-dia (por exemplo, escola e trabalho);
- Moderada a grave: os sintomas causam diminuição da qualidade do sono, o que afeta a realização de atividades normais.²⁶

Para que seja possível fazer o diagnóstico da doença, é necessário avaliar o historial clínico do paciente, sintomas e quais os possíveis alérgenos causadores de reação. Adicionalmente podem ser realizados exames físicos, tais como testes cutâneos ou análises sanguíneas, cujo objetivo é determinar quais as substâncias causadoras da reação alérgica.^{27,28}

Existem vários grupos terapêuticos que podem ser selecionados como opção de tratamento farmacológico da rinite alérgica, tendo em conta o tipo de sintomas manifestados, a gravidade e a preferência do doente.^{23,28}

Os anti-histamínicos podem ser encontrados na forma de comprimidos, gotas ou *spray* nasal, e ajudam no alívio da congestão nasal, espirros, rinorreia e comichão ocular e nasal. Alguns exemplos destes fármacos são a cetirizina, a loratadina e a fexofenadina.^{23,28}

Os corticosteroides nasais são eficazes no tratamento da rinorreia, congestão nasal e comichão, sendo que, muitas vezes, são prescritos em associação com um anti-histamínico. Como opções temos a budesonida, a fluticasona e a mometasona.^{23,28}

Os descongestionantes são eficazes no alívio da congestão nasal, no entanto, o seu uso não deve exceder um período de cinco dias, uma vez que um dos seus efeitos secundários é o efeito *rebound*. Um fármaco pertencente a este grupo é o cloridrato de xilometazolina.^{23,28}

Os leucotrienos contribuem para a ocorrência de reações inflamatórias que ocorrem na rinite. O uso de antagonistas de leucotrienos, como o montelucaste, é recomendado em casos onde ocorrem situações de asma induzida pela rinite alérgica.^{23,28}

Outra opção de tratamento é a imunoterapia, que consiste na injeção de alérgenos, o que conduz a dessensibilização e criação de um estado de anergia a estes. Está recomendada no tratamento da rinite alérgica moderada a grave.^{23,28}

Em adição ao tratamento farmacológico, existem algumas medidas preventivas que podem ser adotadas de forma a evitar o contacto com os alérgenos e o aparecimento desta patologia, sendo estas:

- Evitar a realização de atividades ao ar livre, especialmente em dias em que o índice de pólen se encontra elevado;
- Manter a casa bem ventilada;
- Aspirar bem o chão e manter a casa livre de pó;
- Lavar as mãos após o contacto com animais;
- Evitar o fumo do tabaco;
- Fazer, regularmente, lavagens nasais com soluções salinas ou soro fisiológico.²⁸

Conclusão:

Em suma, prevalência da rinite alérgica é bastante comum e quando não tratada apresenta um grande impacto na qualidade de vida dos utentes, podendo levar ao aparecimento patologias mais graves como a asma. O tratamento farmacológico não é único, sendo específico para cada utente, devendo ter em conta os sintomas apresentados, gravidade e as preferências do utente. Aqui o farmacêutico tem um papel relevante não só no aconselhamento, mas também no auxílio à escolha do tratamento que melhor se adequa a cada utente.

1.B.4. Atividade 2: Herpes Zoster (Zona)

Contextualização:

O Herpes Zoster é uma doença que afeta cerca de 10-30% da população portuguesa, mais concretamente 1 em cada 3 indivíduos irá contrair a doença ao longo da sua vida.^{29,30}

Durante o meu estágio na Farmácia Almeida Cunha tive oportunidade de contactar com alguns doentes que sofrem com esta doença, tendo uma perspetiva de quais os sintomas que manifestam e que tipo de tratamento fazem.

Neste sentido, decidi elaborar um panfleto, a ser publicado nas redes sociais da farmácia, a incidir sobre a etiologia da doença, sintomas frequentes e quais os tipos de tratamento que podem ser implementados. O panfleto pode ser consultado no **anexo IV**.

Desenvolvimento/Intervenção:

O Herpes Zoster, também denominado Zona, é uma doença provocada pela reativação do vírus causador da varicela, o vírus *Varicella-zoster*. Após a infeção primária, manifestando-se sob a forma de varicela, o vírus permanece em estado latente nos gânglios da raiz dorsal ou nos nervos cranianos, sendo reativado devido ao aumento da idade (ter mais de 50 anos), imunossupressão (como por exemplo, infeção por VIH, transplantes), toma de certos medicamentos, situações de stress, trauma físico, entre outros.^{30,31}

Os primeiros sintomas a aparecer são comichão na pele e dor intensa. Alguns dias depois, surgem umas manchas vermelhas, que evoluem para vesículas (bolhas) com líquido e posterior formação de crostas, seguida de cicatrização. A erupção surge, normalmente, sob o formato de uma faixa em redor do lado direito ou esquerdo do corpo, na zona do peito ou abdómen. Esta pode também aparecer num dos lados do rosto, afetando o olho. Outros sintomas incluem dor de cabeça, calafrios, dor, febre, formigueiro nas áreas afetadas e desconforto abdominal. Após cerca de quatro semanas, os sintomas melhoram, porém, alguns doentes podem sofrer complicações.^{31,32}

A nevralgia pós-herpética (NPH) é uma das complicações maiores do Herpes Zoster, caracterizando-se por uma dor significativa incapacitante na área onde ocorreu a erupção, que persiste durante 90 dias após desaparecimento das lesões.³⁰ A NPH afeta cerca de 30% dos doentes com a doença, sendo um dos fatores predisponentes a idade avançada.³⁰ O estado de incapacidade associado a esta condição pode afetar negativamente a qualidade de vida dos doentes, levando a depressão, fadiga, insónias, entre outros.^{30,32} Outras complicações associadas ao Herpes Zoster podem envolver o olho, levando a perda de visão.³²

A transmissão do vírus *Varicella-zoster* pode ser feita por contacto direto, através do líquido das vesículas ou através da via respiratória.³² Os indivíduos que nunca tiveram varicela ou que nunca receberam vacina contra esta, uma vez infetados com o vírus, irão manifestar varicela. Quando esta se resolve, estes ainda estão em risco de ter Zona.^{31,32} Como forma de prevenção de transmissão do vírus, existem algumas medidas que podem ser adotadas, tais como:

- Cobrir as lesões;
- Evitar tocar nas lesões ou coçar;
- Lavar as mãos regularmente;
- Evitar o contacto com grávidas que nunca tiveram varicela ou nunca vacinadas, bebés prematuros ou com baixo peso à nascença e pessoas imunocomprometidas, até que se atinja a fase de cicatrização das vesículas.³¹

O tratamento tem como objetivo acelerar o processo de cicatrização, diminuir a intensidade da dor sentida e prevenir o aparecimento de complicações futuras. A primeira linha de tratamento do Herpes Zoster é a prescrição de antivíricos, por exemplo o aciclovir, sendo que apresentam maior eficácia quando a sua toma é feita nas primeiras 72 horas após início dos sintomas.^{30,32} Em adição, podem ser prescritos analgésicos ou anestésicos tópicos para ajudar no alívio da dor muito intensa, como é o caso dos doentes com NPH. Outros tratamentos que podem ser úteis no alívio dos sintomas é a aplicação de compressas húmidas e loção de calamina na área afetada.^{32,33}

Em Portugal, existem duas vacinas aprovadas para a prevenção da reativação do vírus na forma de Herpes Zoster e aparecimento de complicações futuras, mais concretamente a NPH. A mais antiga, designada Zostavax[®], é uma vacina viva atenuada cuja administração está destinada a adultos com idade igual ou superior a 50 anos.³⁰ Mais recentemente foi aprovada uma nova vacina, a Shingrix[®], composta pelo antigénio da glicoproteína E do vírus *Varicella-zoster* (o mais abundante nas células infetadas com o vírus) e um sistema adjuvante. Esta está indicada para administração em adultos com 50 anos ou mais e em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com risco elevado de ter Herpes Zoster.^{29,34}

Conclusão:

Concluindo, os doentes que têm Zona ou que suspeitam ter esta doença devem consultar o seu médico, para que o diagnóstico seja feito o mais precocemente, o que possibilita a implementação do tratamento de modo mais atempado, prevenindo assim o risco de surgirem complicações graves no futuro, que afetam negativamente a qualidade de vida dos doentes.

O farmacêutico pode ser um elemento-chave no que toca ao aconselhamento acerca dos diferentes tipos de tratamento que proporcionam o alívio dos sintomas, e quais as medidas que podem ser implementadas para a prevenção da transmissão da doença.

1.B.5. Atividade 3: Medicamentos de uso humano podem substituir medicamentos veterinários?

Contextualização:

Para além da dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica de uso humano, o farmacêutico também assume importância na dispensa de medicamentos de uso veterinário.

Durante um dos atendimentos, uma utente apresentava consigo uma prescrição médico-veterinária do medicamento Isemid® 4 mg, cuja substância ativa é a torasemida, para o seu animal de estimação, que neste caso se tratava de um cão de porte grande.

Em comparação com os medicamentos de uso humano, o preço dos medicamentos de uso veterinário é bastante elevado, pelo que a utente questionou se não seria possível administrar ao seu animal de estimação a torasemida de uso humano ao invés do medicamento prescrito pelo médico veterinário.

Assim sendo, realizei uma breve pesquisa de forma a dar resposta à questão colocada pela utente.

Desenvolvimento/Intervenção:

O Isemid® é um medicamento na forma de comprimidos mastigáveis, cada um contendo 4 mg de torasemida, a dose indicada para um cão com peso entre 23 e 60 kg. A torasemida faz parte da classe dos diuréticos da ansa, cujo mecanismo de ação consiste no bloqueio do transportador sódio-potássio-cloro, no ramo ascendente da ansa de Henle. Este fármaco está indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar, em espécies caninas.³⁵

Apesar de a torasemida de uso humano ser em tudo similar à torasemida de uso veterinário, a prescrição de medicamentos veterinários segue regras, e só salvo algumas exceções é que é possível substituir medicamentos veterinários por medicamentos de uso humano.

Com base na legislação em vigor, na ausência de um medicamento autorizado para uma determinada doença ou fim específico, com indicação para uma espécie-alvo não produtora de géneros alimentícios, a prescrição do medicamento deve ser feita de acordo com a cascata de prescrição médico-veterinária.^{36,37}

A utilização da cascata permite escolher um medicamento que melhor se adapta ao animal de estimação, mesmo que não esteja autorizado para a espécie em questão, de forma a promover a saúde e o bem-estar do animal.³⁶

Deste modo, a prescrição de medicamentos segundo a cascata segue os seguintes passos:

1º prescrição de medicamento de uso veterinário indicado para a espécie em causa e patologia;

2º prescrição de medicamento de uso veterinário para outras espécies ou outras patologias;

3º prescrição de medicamento de uso veterinário autorizado noutro Estado-Membro (para a mesma ou outra espécie/patologia);

4º prescrição de um medicamento de uso humano autorizado;

5º prescrição de um medicamento veterinário preparado extemporaneamente, ou seja, medicamentos manipulados, onde se incluem preparados officinais e fórmulas magistrais.^{37,38}

Considerando o caso em questão, uma vez que o medicamento Isemid® se encontra autorizado em Portugal para tratamento da patologia e para a espécie-alvo em causa, e tendo em conta o cumprimento das regras da cascata de prescrição médico-veterinária, não seria possível substituir o medicamento veterinário pelo medicamento de uso humano.

Conclusão:

Embora o ato de dispensa de medicamentos veterinários não seja uma prática realizada diariamente, o farmacêutico é também uma parte integrante do circuito do medicamento de uso veterinário, podendo ser um elemento de partilha de conhecimento aos utentes, assegurando assim que é feito o uso racional do medicamento veterinário e preservar o bem-estar do animal.

A prescrição de medicamentos veterinários segue regras específicas, e só raras exceções permitem a substituição destes por medicamentos de uso humano.

2. Temas de desenvolvimento

2.A. Suplementação alimentar como adjuvante na terapia antidepressiva

A relevância do tema no contexto da Farmácia Comunitária

Os suplementos alimentares que contribuem para uma melhoria da função cerebral são muito procurados pelos utentes que frequentam a Farmácia Almeida Cunha. A maior parte das vezes, os suplementos são prescritos pelos médicos aos utentes que já fazem tratamento farmacológico contra alguma doença do foro mental, porém existem muitos utentes que procuram aconselhar-se com o farmacêutico acerca dos benefícios da suplementação.

Os suplementos alimentares Primus® e Acutil® são duas opções muito prescritas como complementos e potenciadores da terapêutica antidepressiva, bem como para a manutenção do bom desempenho do cérebro.

Assim sendo, surgiu o desafio de procurar saber mais sobre de que forma é que a suplementação alimentar pode ser um adjuvante na terapia antidepressiva.

A depressão

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a depressão é uma doença crónica que afeta cerca de 3,8% da população mundial, afetando mais mulheres do que homens, e é considerada a principal causa de incapacidade, sendo associada a um grande número de casos de suicídio em todo o mundo.³⁹

Durante o episódio depressivo, a pessoa pode sentir tristeza, fadiga, desespero, falta de motivação, sentimentos de inutilidade, alteração nos padrões de sono, entre outros. Este distingue-se das perturbações de humor, uma vez que o episódio depressivo dura quase todo dia, e prolonga-se durante vários dias, por pelo menos duas semanas.^{39,40}

Existem vários tipos de depressão, que se desenvolvem devido a motivos específicos, destacando-se:

- Depressão *major*, cujos sintomas persistem durante duas semanas, tendo impacto nas atividades do dia a dia;
- Transtorno depressivo persistente, que se caracteriza por apresentar sintomas menos severos, mas que persistem durante, pelo menos, dois anos;
- Depressão perinatal, que ocorre durante e depois do período de gravidez;
- Desordem afetiva sazonal (ou depressão sazonal);
- Depressão com sintomas psicóticos, entre outros.⁴⁰

Fisiopatologia da depressão

Embora a depressão apresente uma elevada prevalência mundial, a fisiopatologia desta doença ainda não é bem conhecida, pelo que ao longo dos anos, foram estudadas várias hipóteses, a fim de explicar a fisiopatologia desta doença.⁴¹

Hipótese das monoaminas:

A hipótese das monoaminas foi a primeira a surgir, na tentativa de explicar a fisiopatologia desta doença. Esta hipótese propõe que a diminuição de neurotransmissores monoaminérgicos, tais como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina, ao nível da fenda sináptica, induz o aparecimento de sintomas depressivos.^{41,42}

Hipótese glutamatérgica e hipótese GABAérgica:

Outros neurotransmissores que podem estar envolvidos na fisiopatologia da depressão são o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório por excelência, que quando presente em excesso na fenda sináptica, pode desencadear fenómenos de neurotoxicidade. O aparecimento de quadros depressivos pode estar intimamente ligado com uma atividade anormal do sistema glutamatérgico.^{41,42}

O GABA é um neurotransmissor inibitório, envolvido na neurotransmissão adrenérgica, serotoninérgica e dopaminérgica. A diminuição dos níveis de GABA pode contribuir para o aparecimento de um estado de depressão.^{41,42}

Outras hipóteses:

Ao longo dos anos, foram realizados vários estudos que demonstram a existência de outros fatores com impacto na fisiopatologia da depressão, tais como stress oxidativo, processos inflamatórios, atrofia neuronal e neuroplasticidade, predisposição genética, entre outros.

O processo inflamatório associado com a depressão, resulta da produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente, interleucina 1-beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e interferão-gama (IFN- γ).⁴² Estas contribuem não só para stress oxidativo, como também para o aumento da libertação de glutamato e inibição da sua recaptação, causando excitotoxicidade.^{41,42}

O stress oxidativo, resultante da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de nitrogénio (RNS), contribui para fenómenos de peroxidação lipídica, oxidação do DNA, apoptose, necrose e inativação enzimática. As membranas dos neurónios são muito suscetíveis ao dano oxidativo, uma vez que estas são constituídas, na sua maioria, por ácidos gordos polinsaturados.^{41,42,43}

O cérebro adulto não possui um número definitivo de neurónios, isto é, ocorre uma constante formação de novos neurónios, um fenómeno denominado de neurogénese. Um dos elementos-chave que assume um papel importante neste fenómeno é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).⁴² Este fator é responsável por promover a neurogénese, modular a neuroplasticidade, formar novas redes neuronais, entre muitas outras funções.^{42,44} A hipótese neurotrófica da depressão associa a atrofia neuronal, verificada em doentes com depressão, e a diminuição dos níveis de BDNF, sendo que a terapia antidepressiva é capaz de restaurar os níveis deste fator no cérebro.^{41,42,44}

A desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode também estar envolvido na fisiopatologia da depressão.^{41,45} Em resposta a situações de stress, ocorre a libertação da hormona libertadora de corticotrofina a partir do hipotálamo. A libertação desta hormona, potencia a secreção da hormona adrenocorticotrófica pela glândula pituitária, que contribui para o aumento da secreção de cortisol a partir do córtex adrenal. A hiperatividade do eixo HPA e o aumento dos níveis de cortisol podem desencadear o aparecimento de depressão.⁴⁵

Tratamento farmacológico e não farmacológico da depressão

Atualmente, muitos dos fármacos antidepressivos são desenvolvidos com o objetivo de aumentar a quantidade de neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica, ou pela inibição da sua recaptção, como por exemplo os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e os inibidores da recaptção de serotonina (SSRIs), ou pela inibição da sua degradação, como é o caso dos inibidores da monoamino oxidase.^{42,46} A **figura 1** ilustra os mecanismos de ação das diferentes classes de fármacos antidepressivos.

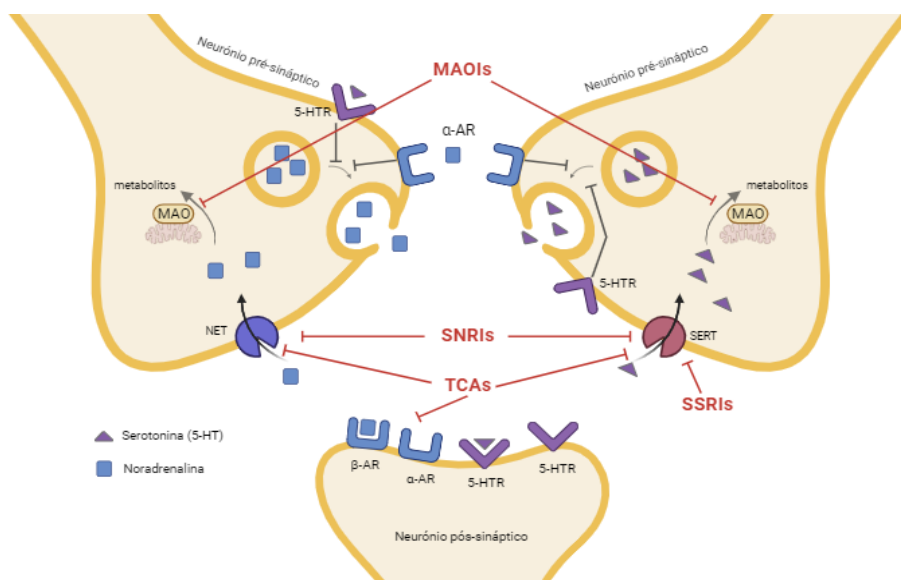


Figura 1 - Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos diferentes fármacos antidepressivos. SERT: transportador serotoninérgico; NET: transportador de noradrenalina; α -AR, β -AR: recetores adrenérgicos; 5-HTR: recetor serotoninérgico; MAO: monoamino oxidase; TCAs: antidepressivos tricíclicos; SNRIs: inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina; MAOIs: inibidores da monoamino oxidase. Adaptado de [46].

Como complemento à terapia farmacológica, a psicoterapia é um método de tratamento que poderá ser adotado antes do início ou durante o tratamento farmacológico.⁴²

Importância da nutrição na depressão

Os doentes com depressão têm maior tendência de apresentarem um aporte de nutrientes deficiente, que não chega para a manutenção correta dos sistemas do organismo. De facto, sabe-se que a nutrição tem um papel relevante na manutenção não só da saúde do organismo, mas em particular da saúde mental.⁴⁷

A nutrição influencia a saúde mental através de vários mecanismos, que foram alvo de estudo ao longo dos anos. O cérebro humano apresenta uma elevada taxa metabólica, e o seu bom funcionamento e manutenção das suas estruturas depende muito da quantidade de nutrientes que lhe são fornecidos.⁴⁷ O sistema imunitário, assim como as defesas antioxidantes e os fatores neurotróficos do cérebro, que assumem importância na fisiopatologia da depressão, são também modulados pela ação dos diferentes nutrientes.⁴⁷

Até ao momento, os tratamentos antidepressivos têm demonstrado uma elevada eficácia, no entanto, estima-se que até 40% dos doentes não sentem melhoria dos seus sintomas ou não atingem a remissão completa, pelo que o recurso à toma de suplementos alimentares como adjuvantes da terapia antidepressiva será uma opção a implementar no tratamento destes casos.^{42,47}

Suplementação alimentar e depressão

De acordo com o Decreto-Lei nº 118/2015, os suplementos alimentares são “...*gêneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, (...) que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida*”.⁴⁸ A Direção-Geral de Alimentação e Veterinária é o organismo responsável pelo seu controlo e acompanhamento quando são introduzidos no mercado.

Os suplementos alimentares Primus® e Acutil® apresentam na sua composição diferentes tipos de nutrientes que ajudam a manter a saúde mental. Os défices nestes nutrientes podem contribuir para um aumento da incidência da sintomatologia depressiva e diminuição da eficácia do tratamento antidepressivo.

Na composição destes suplementos estão presentes, em maior quantidade, ácidos gordos (AG) ómega-3, dos quais se destacam o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA). Fazem também parte da sua composição, vitaminas, como a vitamina E, vitamina B12 e ácido fólico, e minerais, como o magnésio.

Na **tabela 4** está representada a composição quantitativa de uma cápsula do suplemento alimentar Primus®. A posologia recomendada deste é de uma a duas cápsulas por dia.

Tabela 4 – Composição quantitativa relativa a uma cápsula do suplemento alimentar Primus®

Ingredientes	Quantidade (por 1 cápsula)
Ácidos Gordos Ómega-3:	620 mg
DHA	147 mg
EPA	325 mg
Magnésio	110 mg
Ácido Fólico	200 µg
Vitamina E	2,5 mg

Em relação ao suplemento alimentar Acutil®, a composição quantitativa relativa a uma cápsula pode ser consultada na **tabela 5**. A toma diária recomendada é de uma a duas cápsulas por dia.

Tabela 5 – Composição quantitativa relativa a uma cápsula do suplemento alimentar Acutil®

Ingredientes	Quantidade (por 1 cápsula)
Óleo de Peixe	500 mg
Ácidos Gordos Ómega-3	350 mg
DHA	250 mg
EPA	40 mg
Extrato de Ginkgo Biloba	60 mg
Fosfatidilserina	15 mg
Ácido Fólico	250 µg
Vitamina E	5 mg
Vitamina B12	5 µg

O papel dos AG ómega-3 no tratamento da depressão

A classificação dos AG é feita de acordo com a presença ou não de ligações duplas carbono-carbono, sendo designados de saturados, monoinsaturados e polinsaturados. Dentro da família dos AG polinsaturados, existem os AG ómega-3, ómega-6 e ómega-9, que se distinguem de acordo com a posição da primeira ligação dupla, que se encontra na extremidade oposta ao ácido carboxílico.⁴²

Os AG ómega-3 são derivados do ácido alfa linolénico, que *in vivo*, converte-se a EPA e DHA. Uma vez que este ácido se trata de um AG essencial, este não é sintetizado pelo nosso organismo, pelo que deve provir de alguma fonte de alimentação. O EPA e o DHA podem ser encontrados, em grande quantidade, em seres marinhos, como peixe.⁴²

Os AG ómega-3 são componentes essenciais das membranas das células, principalmente nas membranas das células neuronais, contribuindo para manter a fluidez e integridade destas. O DHA, que está presente em abundância na membrana destas células, ajuda a manter a estabilidade das mesmas, o que influencia o correto funcionamento da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica.^{42,47}

Por outro lado, os AG ómega-3 e ómega-6 dão origem a moléculas, denominadas eicosanóides, de onde fazem parte prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.⁴² O ácido

araquidónico, derivado do AG ómega-6, é um precursor de eicosanóides pró-inflamatórios, nomeadamente prostaglandina E₂, cujos níveis séricos se encontram elevados em doentes com depressão *major*.^{42,47} O EPA é responsável pela redução da síntese desta prostaglandina, através do antagonismo do ácido araquidónico da membrana.⁴⁷

Outro mecanismo de atuação do EPA e do DHA na fisiopatologia da depressão, é através da inibição de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 e IFN- γ , cuja libertação é determinada por níveis elevados de eicosanóides.⁴²

Por fim, a suplementação em AG ómega-3 tem impacto nos níveis séricos de BDNF, promovendo a neurogénese, o que potencia a neurotransmissão.⁴²

O consumo de AG ómega-3 tem vindo a diminuir, em particular nas dietas ocidentais, onde o consumo de AG ómega-6 aumentou, o que contribui para o aumento do rácio ómega-6/ ómega-3, resultando no estabelecimento de um estado inflamatório.⁴² A suplementação alimentar com AG ómega-3 pode ser uma forma de contrariar este fenómeno.

O magnésio como adjuvante no tratamento da depressão

O magnésio é um dos minerais mais abundantes, sendo essencial para assegurar o correto funcionamento dos vários sistemas do organismo, em particular, o sistema nervoso. Este mineral atua como um cofator em várias reações enzimáticas, está envolvido na regulação da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica, na manutenção e formação de novas sinapses, no processo de mielinização, no aumento da proliferação de células neuronais, entre muitos outros.^{47,49}

Uma depleção dos níveis de magnésio no organismo pode contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos e, além disso, pode desencadear a ativação de processos inflamatórios que podem agravar a depressão.^{47,49} Adicionalmente, a falta de magnésio faz com que haja uma movimentação de iões sódio e cálcio para dentro do nervo pós-sináptico, e saída de potássio, que leva à formação de ROS e RNS, causando danos a nível neural.⁴⁷

Em relação ao efeito antidepressivo do magnésio, um dos mecanismos propostos afirma que este mineral está envolvido no bloqueio do recetor glutamatérgico N-metil-D-aspartato.^{47,49} Outro mecanismo proposto, passa pela modulação do eixo HPA, reduzindo a sua atividade.^{49,50}

Adicionalmente, o magnésio é também capaz de aumentar a expressão de fatores neurotróficos do cérebro, tais como o BDNF, promovendo a neurogénese.^{47,49}

Acredita-se que a modulação do sistema serotoninérgico intervém, parcialmente, na ação antidepressiva do magnésio. Na verdade, verifica-se que o magnésio exerce um efeito sinérgico quando administrado com SSRI, o que contribui para melhorar a eficácia do tratamento farmacológico.^{47,49}

Ácido fólico no tratamento da depressão

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel que pertence ao grupo de vitaminas do complexo B. Este assume um papel importante em processos de metilação, necessários à síntese de neurotransmissores.^{47,51}

Existem três formas comercializadas desta vitamina: ácido fólico, ácido folínico e o L-metilfolato. Tanto o ácido fólico como o ácido folínico são reduzidos a L-metilfolato (forma ativa), pela enzima metilenotetrahydrofolato redutase. Desde modo, a forma ativa é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e ativar a síntese de neurotransmissores.^{47,51}

Uma deficiência em L-metilfolato leva a um decréscimo dos níveis de S-adenosil-metionina, e a um aumento dos níveis de homocisteína, o que contribui para a redução da capacidade de metilação e, conseqüentemente, diminui a síntese de neurotransmissores.^{47,51} Para além disso, um défice em L-metilfolato resulta na diminuição da produção de tetrahydrobiopterina ou BH4, um cofator necessário para a síntese de serotonina, noradrenalina e dopamina.⁵¹

Um estudo realizado em 566 indivíduos com diagnóstico de doença mental, tal como depressão *major*, transtorno bipolar ou esquizofrenia, investigou o impacto da suplementação com L-metilfolato em combinação com a terapia farmacológica usual destes indivíduos. Os fármacos pertenciam à classe dos SSRIs ou à classe dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina. O estudo demonstrou que a adição de L-metilfolato ao tratamento farmacológico contribui para a diminuição dos sintomas apresentados em doentes com depressão *major*, em comparação com o grupo que só fazia terapia farmacológica usual.⁵²

Vitamina B12 no tratamento da depressão

A vitamina B12, também designada de cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, predominantemente adquirida a partir do consumo de carne. As principais funções desta vitamina são a formação de glóbulos vermelhos, síntese de DNA e manutenção do sistema nervoso.⁵³

A carência de vitamina B12 no organismo pode traduzir-se no aparecimento de distúrbios mentais, tais como depressão, e alterações a nível hematológico.⁵³

A cobalamina é um dos elementos essenciais para a síntese de neurotransmissores monoaminérgicos. As vitaminas do complexo B (como B12, B6 e ácido fólico) são essenciais para a conversão de homocisteína em metionina, levando à formação de S-adenosil-metionina, uma molécula que assume um papel importante na síntese de neurotransmissores. Quando existe uma deficiência em vitamina B12, ocorre acumulação de homocisteína no organismo, que resulta em reações de excitotoxicidade.⁵³

Vitamina E no tratamento da depressão

A vitamina E trata-se de uma vitamina lipossolúvel, que se pode apresentar na forma de oito análogos, sendo que o α -tocoferol é a forma mais abundante e fonte primária desta vitamina.²¹

Esta apresenta várias funções que incluem ação anti-inflamatória, antioxidante, regulação da transcrição de genes, entre outras. Foi comprovado que a vitamina E atua, também, a nível da neurogénese.⁴³

Com foi referido anteriormente, o stress oxidativo assume grande importância na fisiopatologia da depressão, uma vez que as membranas dos neurónios são particularmente suscetíveis ao dano causado por ROS e RNS. A vitamina E, como potente antioxidante, previne que ocorra a oxidação dos AG polinsaturados presentes nas membranas destas células.⁴³

Em adição à ação antioxidante, o α -tocoferol apresenta propriedades anti-inflamatórias, que se devem à inibição de certas enzimas envolvidas na síntese de eicosanóides, e por meio da regulação de vias de sinalização envolvidas na transcrição de genes inflamatórios.⁴³

Conclusão

Com o aumento do número de casos de depressão em todo o mundo e a falta de eficácia de alguns tratamentos farmacológicos antidepressivos existentes, registada em alguns doentes, torna-se necessário explorar novas opções terapêuticas.

A implementação de um regime de suplementação alimentar em associação com o tratamento farmacológico antidepressivo tem um impacto benéfico, não só através da diminuição da manifestação dos sintomas associados com a depressão, como também através da melhoria da eficácia terapêutica dos fármacos antidepressivos e na manutenção das funções cerebrais. Uma suplementação rica em AG ómega-3, nomeadamente EPA e DHA, magnésio e vitaminas, como ácido fólico, vitamina B12 e vitamina E, mostrou ter um impacto positivo na modulação dos quadros depressivos, assim como nos diferentes mecanismos inerentes à fisiopatologia da depressão.

Este tema serviu como base para a elaboração de uma apresentação à equipa da farmácia, que pode ser consultada no **anexo V**.

2.B. Disbiose induzida por antibióticos

Importância do tema no contexto da Farmácia Comunitária

O consumo em excesso e inapropriado de antibióticos tem repercussões graves, levando ao aumento de infecções por microrganismos resistentes a estes fármacos, mas também tem impacto a nível da saúde e bem-estar dos indivíduos.

De forma a evitar as manifestações associadas com a toma de antibióticos, nomeadamente a disbiose da microbiota intestinal, muitos médicos aconselham a toma de suplementos alimentares à base de probióticos em conjunto com a antibioterapia, uma vez que este é um problema que afeta uma grande parte dos indivíduos.

Posto isto, surge a questão: de que forma é que os antibióticos afetam a microbiota intestinal e qual a vantagem da toma de suplementos alimentares à base de probióticos ou prebióticos em conjunto com a antibioterapia?

A microbiota intestinal humana

O termo microbiota refere-se ao conjunto de microrganismos presentes num determinado ambiente. O microbioma diz respeito aos genomas de todos os microrganismos que habitam determinado ambiente.⁵⁴

A microbiota intestinal é constituída por cerca de 100 mil milhões de microrganismos, tais como bactérias, fungos, leveduras, vírus e outros seres procariontes, caracterizando-se por ser um ecossistema que se encontra em simbiose com o hospedeiro.⁵⁴

De entre os Filos de bactérias que compõe a microbiota intestinal, os maioritários são o Filo Firmicutes e o Filo Bacteroidetes. Dentro do Filo Firmicutes, encontram-se bactérias do género *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*. O Filo Bacteroidetes é representado, na sua maioria, pelas bactérias do género *Bacteroides*. As menos abundantes são as bactérias pertencentes ao Filo Actinobacteria, constituído pelo género *Bifidobacterium*.⁵⁴

A composição da microbiota intestinal humana pode variar de acordo com as regiões anatómicas do trato gastrointestinal, e depende de fatores como pH e a tensão de oxigénio, sendo que na zona do intestino grosso é onde habitam um maior número de bactérias (na sua maioria anaeróbias). Fatores como dieta, comorbilidades, estilo de vida (tabagismo, atividade física) têm impacto na composição da microbiota intestinal.^{54,55}

A idade assume um papel relevante no que diz respeito à diversidade da microbiota intestinal, isto é, desde a infância até à idade adulta ocorre um aumento na diversidade de microrganismos presentes no trato gastrointestinal, sendo que esta sofre um decréscimo no caso dos idosos, o que pode sugerir que o declínio no estado de saúde desta população pode estar relacionado com alterações da microbiota intestinal.^{55,56}

Cada indivíduo apresenta uma microbiota intestinal única, assemelhando-se a uma impressão digital, ou seja, pode haver espécies de certos microrganismos que fazem parte da composição da

microbiota de alguns indivíduos e que não fazem da composição de outros. Estas variações taxonómicas podem ser influenciadas pela etnia, género, ou mesmo pela localização geográfica.⁵⁴

As funções desempenhadas pela microbiota intestinal humana

A microbiota desempenha um papel importante na manutenção da saúde do hospedeiro, apresentando essencialmente três tipos de função: metabólica, trófica e protetora.

A função metabólica envolve a conversão de ácidos biliares primários em ácidos biliares secundários, síntese de vitaminas (tais como vitamina K e B12), fermentação de substratos não-digeríveis, o que resulta na formação de ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), metabolismo de xenobióticos, entre outros.^{55,57}

A função trófica desempenhada pela microbiota intestinal inclui a promoção da proliferação e diferenciação de células epiteliais, promoção da vascularização, espessamento das vilosidades, produção de muco, manutenção da integridade do epitélio intestinal (junções apertadas) e regulação do sistema imunitário e sistema nervoso central.^{55,57}

A regulação do sistema imunitário pela microbiota intestinal, em particular a imunidade adaptativa, assume uma relevância especial. O facto de o trato gastrointestinal apresentar uma grande superfície significa que este está exposto a uma grande variedade de antigénios. Posto isto, a microbiota intestinal é responsável pela diferenciação de células B e células T, importantes na manutenção da resposta imunitária.⁵⁵

A microbiota intestinal atua de forma protetora competindo com fungos ou bactérias potencialmente patogénicas, tais como *Candida* ou *Clostridioides difficile* (anteriormente denominado de *Clostridium difficile*), por nutrientes ou locais de fixação, evitando o crescimento e invasão por parte desses microrganismos. Adicionalmente, a microbiota comensal é capaz inibir o crescimento de certos microrganismos através da indução da secreção de substâncias antimicrobianas, por exemplo bacteriocinas ou defensinas, e estimulação da secreção de imunoglobulina A.⁵⁵

Para além de tudo isto, a microbiota intestinal assume também um papel importante na manutenção da saúde mental, encontrando-se em constante comunicação com o cérebro, aquilo que se denomina de eixo intestino-cérebro. A microbiota intestinal está envolvida na síntese de neurotransmissores, como dopamina, serotonina e noradrenalina, importantes mediadores da saúde mental dos indivíduos.⁵⁸

Fatores indutores de disbiose

Quando ocorrem distúrbios ao nível da relação de simbiose entre a microbiota intestinal e o hospedeiro, a homeostasia intestinal fica desregulada, o que resulta em disbiose. Este fenómeno pode ser definido por uma alteração na composição, diversidade e função da microbiota intestinal.^{55,59}

A perda de diversidade de microrganismos causada pela disbiose contribui para um aumento de espécies pró-inflamatórias. Por outro lado, pode ocorrer também o desaparecimento de espécies de microrganismos importantes para manter as funções metabólicas desempenhadas pela microbiota intestinal.^{55,59}

Os fatores indutores de disbiose da microbiota intestinal podem estar relacionados com o ambiente ou com o hospedeiro, tendo como exemplos, uma dieta mal equilibrada, exposição a toxinas, má higiene oral, tratamento prolongado com fármacos que reduzem a produção de ácido no estômago (como inibidores da bomba de prótons), tratamento com antibióticos, situações de stress, entre outros.^{55,56}

O fenómeno de disbiose influencia a capacidade de resistência e proteção conferidas pela microbiota intestinal, face a diferentes fatores patogénicos, o que se traduz no aparecimento de doenças não transmissíveis, que perante um estado de disbiose prolongada, evoluem para uma situação crónica.⁵⁵

A disbiose da microbiota intestinal está associada ao desenvolvimento de várias doenças, como doenças metabólicas (obesidade, diabetes), distúrbios atópicos (rinite alérgica, asma) e doenças inflamatórias e autoimunes (doença de Crohn, síndrome do colón irritável, doença inflamatória intestinal).^{55,56}

Disbiose induzida por antibióticos

A exposição a antibióticos é um dos principais fatores causadores de disbiose da microbiota intestinal, uma vez que o trato gastrointestinal é particularmente sensível a este tipo de tratamento.^{55,58}

Existem três barreiras que constituem o intestino: uma barreira secretora, composta por uma camada de muco, a microbiota intestinal comensal e proteínas antimicrobianas (AMP); uma barreira física, constituída pelas células intestinais epiteliais ligadas entre si por junções apertadas; e por fim, uma barreira imunológica composta por diferentes células imunológicas que atuam na imunidade inata e adaptativa.^{56,60} O tratamento com antibióticos induz alterações ao nível da microbiota intestinal, ao nível da produção de mucina, AMP e citocinas, e enfraquece a integridade da barreira física.⁵⁶

A exposição a antibióticos pode resultar em diminuição da diversidade da microbiota intestinal, alterações ao nível da abundância de certos grupos taxonómicos de microrganismos comensais, o que causa alterações metabólicas, aumento da suscetibilidade perante colonização de bactérias invasoras e desenvolvimento de resistência a antibióticos.^{55,56,59}

Os efeitos sentidos ao nível da microbiota intestinal, aquando do tratamento com antibióticos, dependem da classe de antibióticos administrada, espectro, dose, duração do tratamento, forma de administração, assim como as condições de saúde do hospedeiro.^{56,59} Os antibióticos mais habitualmente prescritos, que apresentam risco de causarem disbiose da microbiota intestinal,

pertencem a várias classes, incluindo β -lactâmicos, macrólidos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, glicopeptídeos, entre outros.^{56,59}

Os efeitos causados pela disbiose podem prolongar-se durante um período de seis meses a dois anos após terminar o tratamento.⁵⁹ Alguns estudos realizados ao longo dos anos verificaram que a terapêutica combinada com dois ou mais antibióticos pode levar à ocorrência de disbiose prolongada, em comparação com tratamentos com apenas um antibiótico.⁵⁸

Redução da diversidade

A redução da diversidade de espécies que compõe a microbiota intestinal pode estar associada com a exposição a antibióticos.⁵⁵

Uma das populações mais suscetíveis ao tratamento com antibióticos é a população pediátrica, mais concretamente recém-nascidos. Como foi referido anteriormente, a diversidade da microbiota intestinal sofre um aumento durante os primeiros anos de vida, sendo importante para o estabelecimento da imunidade.^{55,56} Uma vez que os recém-nascidos são muito suscetíveis ao aparecimento de infeções bacterianas, torna-se necessário recorrer ao uso de antibióticos como método terapêutico. Isto provoca uma diminuição da diversidade da microbiota intestinal, em particular de bactérias pertencentes ao género *Bifidobacterium* e, conseqüentemente, afeta de forma negativa o sistema imunitário das crianças, tornando-as vulneráveis ao aparecimento de infeções ao longo da sua vida.⁵⁶

Num estudo feito em adultos, a administração de uma combinação de três antibióticos, meropenem, gentamicina e vancomicina, resultou no aumento da prevalência de bactérias patogénicas e na diminuição de bactérias do género *Bifidobacterium* e outras produtoras de SCFAs.⁵⁵

A falta de diversidade da microbiota intestinal contribui para o aumento do crescimento de espécies potencialmente patogénicas, tais como *Clostridioides difficile*, responsável pelo aparecimento de infeções graves.⁵⁵

Disbiose induzida por antibióticos e alterações na função metabólica

A disbiose da microbiota intestinal causada por tratamento com antibióticos, induz alterações na abundância de microrganismos benéficos para a saúde do hospedeiro, influenciando a função metabólica.⁵⁵

Após tratamento com antibióticos, verifica-se uma diminuição dos valores de SCFAs. Estes metabolitos são produzidos a partir da degradação de polissacarídeos não-digeríveis pela microbiota intestinal, que depois irão exercer a sua função na regulação do metabolismo da glucose e dos lípidos. Uma carência em SCFAs pode comprometer a saúde intestinal.⁵⁹

Estudos feitos em ratinhos demonstraram que a administração concomitante de vancomicina e imipenem resultava num aumento a presença de arabitól (um poliálcool, formado a partir da redução da arabinose) nas fezes. Elevados níveis deste metabolito podem aumentar o risco de

aparecimento de patologias, tais como diarreia associada a *Clostridioides difficile*, uma vez que pode servir como um substrato para o crescimento destas bactérias.⁵⁵

Outro estudo realizado em doentes com síndrome metabólico, correlacionou a administração de vancomicina e o aumento dos níveis de ácidos biliares primários no plasma.⁵⁵

Ação dos antibióticos na resposta imunitária e inflamação

A microbiota intestinal produz padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) que são reconhecidos por receptores próprios, denominados receptores de reconhecimento de padrões (PRR), dos quais fazem parte os receptores *Toll-like*.⁵⁹ A ativação destes receptores induz uma resposta inflamatória através da via de sinalização do fator de transcrição nuclear kappa-B, que culmina na produção de AMP e outras citocinas, de forma a mediar a resposta contra agentes patogénicos invasores e auxiliar no reparo dos danos teciduais.⁵⁹

A disbiose induzida por antibióticos contribui para a perda de parte da microbiota, levando a uma redução dos níveis de MAMPs, resultando na diminuição da ativação dos receptores PRR, e consequentemente, comprometendo as defesas que atuam na imunidade inata.⁵⁹

A exposição a antibióticos exerce também efeito ao nível da mucosa intestinal, diminuindo a sua espessura e danificando a integridade da camada de células epiteliais intestinais e junções apertadas, facilitando a entrada de microrganismos patogénicos, aumentando assim o risco de aparecimento de infeções.⁵⁹

A **figura 2** representa o impacto da disbiose induzida por antibióticos na microbiota intestinal e nas funções metabólica e imunitária.

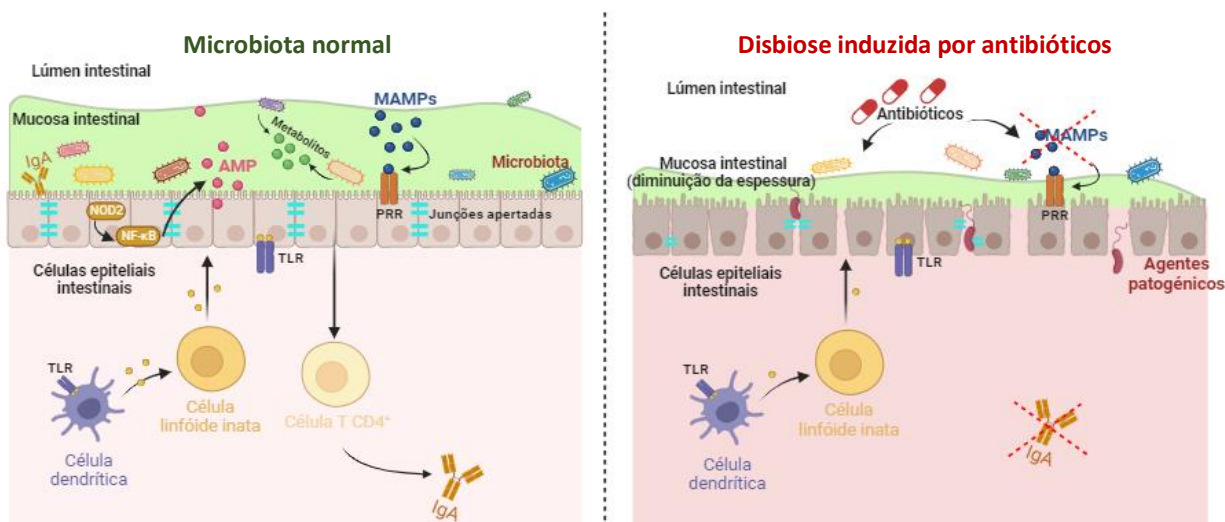


Figura 2 - Impacto da exposição a antibióticos na microbiota intestinal, na função metabólica e imunitária. TLR: recetor Toll-like; NF-κB: fator de transcrição nuclear kappa-B.; IgA: imunoglobulina A. Adaptado de [59]

Existem vários estudos realizados que comprovam os efeitos que os antibióticos exercem na microbiota intestinal, assim como nas funções que desempenha. Um estudo demonstrou que após administração de amoxicilina, ocorreu uma diminuição da secreção de substâncias antimicrobianas,

tais como defensinas.⁵⁹ Outro estudo revelou que o tratamento com ampicilina, resultou numa depleção da população de células T_H17, importantes na regulação das defesas do hospedeiro contra infecções mediadas por bactérias invasoras.⁵⁹

Resistência aos antibióticos

A resistência aos antibióticos tem sido um problema emergente a nível mundial, colocando em risco a saúde pública. Este problema acontece devido ao aumento do consumo de antibióticos, mas sobretudo devido ao seu uso inapropriado, acarretando consequências graves e contribuindo para o aumento da mortalidade.⁵⁵

Os mecanismos pelos quais as bactérias conseguem resistir ao efeito dos antibióticos são vários, que incluem processos enzimáticos que degradam ou modificam os antibióticos, aumento do efluxo dos fármacos para fora da célula, redução da entrada de antibióticos através das membranas e modificação dos alvos onde atuam os antibióticos.⁵⁵

A microbiota intestinal humana também pode contribuir para a resistência aos antibióticos. O uso destes fármacos durante a fase terminal da gravidez resulta num aumento da expressão de genes de resistência a antibióticos no trato gastrointestinal destas mulheres. Durante o parto, ocorre a transmissão destes genes da mãe para o recém-nascido. Se houver exposição a antibióticos durante os primeiros meses de vida, ocorre um aumento do crescimento de microrganismos resistentes aos antibióticos na microbiota intestinal do recém-nascido.⁵⁶

Manifestações clínicas associadas a disbiose induzida por antibióticos

Em adição a todas as consequências sentidas ao nível da microbiota intestinal resultantes da exposição a antibióticos, podem ocorrer manifestações clínicas que se podem sentir durante um curto ou longo prazo, tanto em adultos como em crianças.⁵⁵

As manifestações clínicas a curto prazo incluem diarreia associada a antibióticos (DAA), diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD) e infeção por *Helicobacter pylori*.^{55,56}

Diarreia associada a antibióticos (DAA)

A DAA é uma condição causada pela disbiose da microbiota intestinal, assim como pelo aumento do crescimento de espécies potencialmente patogénicas, que incluem *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridioides difficile*, aquando da administração de antibióticos.⁵⁶ A DAA pode ocorrer durante todo o período de tratamento e até oito semanas após cessar a toma dos antibióticos.⁵⁵ Os antibióticos que apresentam maior risco de causarem DAA são cefalosporinas, amoxicilina (associada ou não com ácido clavulânico), ampicilina e clindamicina, quer sejam administrados por via oral ou intravenosa.⁵⁶

O mecanismo por detrás da ocorrência desta condição envolve a perda de certas espécies comensais da microbiota intestinal, o que resulta numa diminuição da secreção de AMP, tais como

defensinas. A diminuição da espessura da mucosa intestinal e o comprometimento da integridade da camada de células epiteliais, facilita a entrada de agentes patogénicos causadores de DAA.^{55,56}

Cerca de 35% dos indivíduos que recebem tratamento com antibióticos, apresentam DAA, podendo ser prevenida com recurso a probióticos.⁵⁵

Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD)

Nos casos em que a DAA é devida a um aumento do crescimento de *C. difficile*, encontramos numa situação de DACD.

O *C. difficile* é uma bactéria Gram positiva, comensal do trato gastrointestinal, anaeróbia, produtora de toxinas capazes de causar dano na mucosa intestinal.⁵⁵

O uso de antibióticos é um dos principais fatores de risco causadores de infeção por *C. difficile*. Os fármacos mais associados com DACD são ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina e fluoroquinolonas.^{56,61}

A administração de clindamicina exerce uma ação negativa, uma vez que pode desencadear o aparecimento de colite pseudomembranosa, devida a multiplicação de *C. difficile*, que em casos extremos poderá ser fatal.⁵⁶

O tratamento da DACD recorre a antibioterapia com fármacos que possuam menor risco de causarem infeção, sendo estes o metronidazol, para os casos de doença ligeira a moderada, e a vancomicina nos casos mais severos. A terapêutica deverá ser feita durante um período de 10 a 14 dias.^{55,61}

Infeção por *Helicobacter pylori*

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram negativa, comensal da mucosa gástrica. A infeção por esta bactéria produz uma resposta inflamatória, na maioria dos casos assintomática, porém em alguns indivíduos a inflamação pode levar ao aparecimento de úlceras gástricas e úlceras duodenais, e em casos mais graves, cancro gástrico.^{55,56}

O tratamento consiste na administração concomitante de antibióticos e inibidores da bomba de protões.⁵⁵

De realçar que o recurso à antibioterapia para erradicação do *Helicobacter pylori* contribui para o aparecimento de distúrbios a nível da microbiota intestinal, que podem afetar negativamente o hospedeiro. Posto isto, a administração de probióticos em associação com a antibioterapia poderá ser um método de tratamento adotado para a erradicação da bactéria, assim como, para prevenir distúrbios na microbiota intestinal.⁵⁵

Manifestações clínicas a longo prazo

Como referido anteriormente, os efeitos na microbiota intestinal induzidos pela toma de antibióticos podem prolongar-se até um período de dois anos após cessar o tratamento, resultando no aparecimento de complicações a nível metabólico e imunitário.⁵⁶

O uso de antibióticos em recém-nascidos e crianças contribui para o atraso no desenvolvimento da microbiota intestinal destas, o que leva ao aparecimento de patologias, que se podem manifestar mais tarde na vida. Alguns dos efeitos negativos incluem obesidade, asma, alergias e doença inflamatória intestinal.^{55,56}

Tratamentos que modulam a disbiose induzida por antibióticos

Os problemas digestivos são os principais indicadores de disbiose num indivíduo. Uma situação de disbiose pode ser diagnosticada através dos sintomas presentes, exame físico, histórico clínico e testes de diagnóstico, que incluem análise das fezes, biópsias, teste de ácidos orgânicos, entre outros.⁵⁶

O tratamento tem como objetivo reduzir a sintomatologia e restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal, anteriormente afetado pela toma de antibióticos.⁵⁶ Uma das abordagens mais comuns ao tratamento da disbiose induzida por antibióticos é através da suplementação com prebióticos e probióticos.

Os probióticos consistem em microrganismos vivos, que em quantidades adequadas, proporcionam efeitos benéficos ao hospedeiro.^{62,63} Os microrganismos mais comumente utilizados como probióticos incluem espécies pertencentes aos géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* e *Bacillus*.^{62,63} A administração destes pode ser feita através de alimentos onde foram incorporados os probióticos ou a partir da toma de suplementos alimentares.⁶³

A dose de probióticos necessária depende da espécie de microrganismo, assim como do tipo de produto.⁶³ No entanto, entendeu-se que o consumo de cerca de 10^9 unidades formadoras de colónias/dia seria a dose eficaz, porém este número pode ser maior ou menor consoante o tipo de probiótico administrado.^{62,63}

Os probióticos exercem o seu efeito benéfico no organismo através de vários mecanismos estudados ao longo dos anos, como representado na **figura 3**. São capazes de competir com microrganismos patogénicos (como por exemplo, *C. difficile*, *Escherichia coli*) por nutrientes ou locais de ligação, dificultando a sua sobrevivência. Estão envolvidos na produção de substâncias antimicrobianas, como bacteriocinas, síntese de SCFAs, peróxido de hidrogénio, entre outros, o que diminui a proliferação de agentes patogénicos na microbiota intestinal. Exercem também ação na manutenção da integridade da barreira epitelial, regulação da expressão de junções apertadas e estimulam a produção de muco.⁶²

Os probióticos têm um papel na regulação da resposta imunitária, tanto inata como adquirida, através da modulação de células dendríticas, células B e T, e contribuem para um aumento da síntese de citocinas anti-inflamatórias.⁶² Por fim, atuam a nível do sistema nervoso central, estimulando a síntese de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina, contribuindo para a manutenção do eixo intestino-cérebro.⁶²

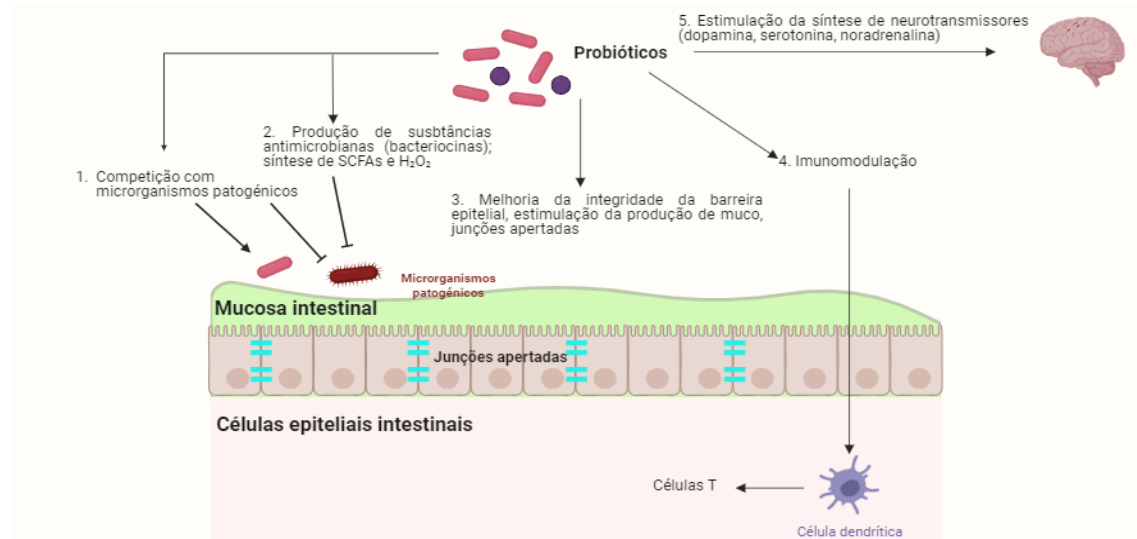


Figura 3 - Mecanismos de ação dos probióticos. Adaptado de [62]

Como referido anteriormente, a DAA é uma das principais manifestações clínicas resultante da disbiose induzida por antibióticos. Vários estudos sugerem que a suplementação em probióticos pode ser benéfica na prevenção da ocorrência deste tipo de diarreia, tanto em adultos como em crianças.⁵⁶ Aqueles que demonstraram maior eficácia terapêutica são a bactéria *Lactobacillus rhamnosus* GG e a levedura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, atuando de acordo com os mecanismos referidos anteriormente.⁶⁴

Em relação ao tratamento da DACD, a administração de uma mistura de probióticos, compostos por espécies do género *Lactobacillus* e do género *Bifidobacterium*, em conjunto com antibioterapia, durante um período de quatro semanas, revelou ser eficaz na redução da duração da patologia.⁶⁴ Outros probióticos que também demonstram ter eficácia na prevenção de ocorrência de DACD são *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 e *Bacillus clausii*, em particular na população pediátrica.⁵⁶

A eficácia do tratamento da infeção por *Helicobacter pylori* poderá ser melhorada quando se administram, concomitantemente, antibióticos e probióticos. Alguns exemplos de géneros de bactérias que podem constituir estes probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, assim como a levedura *Saccharomyces boulardii*.⁶⁴

O termo “prebiótico” refere-se a compostos seletivamente fermentados que induzem alterações específicas na microbiota intestinal, quer seja na sua composição ou atividade, conferindo

benefícios à saúde do hospedeiro.⁶³ Destes fazem parte oligossacarídeos, tais como fruto-oligossacarídeos e galacto-oligossacarídeos, e polissacarídeos não-amiláceos.^{58,63}

Estes compostos podem ser úteis no tratamento da disbiose induzida por antibióticos, uma vez que estimulam o crescimento e atividade de bactérias que assumem um papel importante na manutenção da saúde da microbiota intestinal, tais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.⁵⁶

Conclusão

Em suma, a microbiota intestinal atua como um ecossistema que está em constante simbiose com o hospedeiro, assumindo funções vitais importantes, através da manutenção da integridade das estruturas do epitélio intestinal, modulação da resposta imunitária e estimulação da função metabólica.

O aumento do consumo de antibióticos é um importante fator de disbiose da microbiota intestinal, colocando em causa as funções que esta desempenha e contribuindo para o aumento da proliferação de agentes patogénicos. Contudo, a suplementação com probióticos, em concreto *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*, e prebióticos em combinação com antibioterapia, mostrou ser eficaz na restauração do equilíbrio da flora intestinal, assim como na prevenção do aparecimento de patologias infecciosas.

Conclusão Global

O estágio curricular é, para muitos, o primeiro contacto com o mundo profissional na área farmacêutica, sendo o momento onde os alunos aplicam todo conhecimento técnico e científico adquirido ao longo dos cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na resolução de problemas que surgem diariamente.

No decorrer destes meses consegui adquirir competências, não só a nível profissional, mas também a nível social e pessoal, que considero importantes para o exercício da profissão.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu observar o modo de atuação dos farmacêuticos hospitalares, que apesar de nem sempre terem contacto direto com os utentes, fazem parte de grupos multidisciplinares e estão sempre em contacto com outros profissionais de saúde, de forma a garantir que a terapêutica é adequada e eficaz, sempre privilegiando o bem-estar e saúde dos utentes.

Em farmácia comunitária, experienciei a importância do papel do farmacêutico na comunidade. Visto que se trata de um profissional de saúde muito próximo dos utentes, o seu conhecimento técnico e científico permite-lhe aconselhar os utentes sobre o uso racional do medicamento, assim como prestar variados serviços de saúde, sendo também um elemento fundamental na promoção da educação para a saúde da população.

Em geral, este período de estágio fez-me perceber que o farmacêutico não é só um mero “dispensador de caixas”, e assume grande relevância entre os restantes profissionais de saúde que constituem o serviço nacional de saúde, tendo impacto na manutenção da saúde pública.

Bibliografia

1. Swathy C, Mazen M.D. *Guillain-Barré syndrome in adults: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis*. UpToDate, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-adults-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis> [acedido a 21 de março de 2023]
2. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. *Guillain-Barré syndrome*. The Lancet. 2021; 397: 1214–28. [Online] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00517-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00517-1/fulltext)
3. Expósito J, Carrera L, Natera D, Nolasco G, Nascimento A, Ortez C. *Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías autoinmunes: tratamiento actual*. Medicina (Buenos Aires). 2022; 82(3):82-88. [Online] Disponível em: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/36054864.pdf>
4. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. *Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis*. Nat Rev Neurol. 2014; 10(8):469-482. [Online] Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.121>
5. Muley, SA. *Guillain-Barré syndrome in adults: Treatment and prognosis*. UpToDate, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/guillain-barre-syndrome-in-adults-treatment-and-prognosis> [acedido a 21 de março de 2023]
6. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, I.P. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos (acedido em 22 de março de 2023)
7. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, I.P, Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica sobre a utilização de imunoglobulina humana normal, de 08/05/2020. Recomendação sobre utilização de Imunoglobulina Humana Normal. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomendação+sobre+utilização+de+Imunoglobulina+Humana+Normal/27563b3a-71d3-6698-63a3-4074b0b0c0b9>
8. CSL Behring. Resumo das Características do Medicamento - Privigen 100 mg/ml solução para perfusão. Marburg, Alemanha.
9. *Hidrocortisona*. EasyPed, 2023. [Online] Disponível em: <https://www.easyped.eu/#/drug/245> [acedido a 17 de abril de 2023]
10. Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Hidrocortisona Roussel 10 mg comprimidos. Porto Salvo, Portugal

11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). *European Pharmacopeia*. 10 th ed. Strasbourg Cedex: Council of Europe; 2019, pp. 2883 – 2886
12. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 5754, Hydrocortisone" PubChem. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrocortisone> [acedido a 17 de abril de 2023]
13. M. Jackson, A. Lowey. *Handbook of Extemporaneous Preparation: A Guide to Pharmaceutical Compounding*. London: Pharmaceutical Press; 2010, pp. 209 – 216
14. G. Freire, L.D. Pousa, M. Carmen. *Boletín Farmacotecnia 2021 Volumen 1: fórmulas orales líquidas*. Madrid: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2021, pp. 4-28
15. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias; 2001
16. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition. London: Pharmaceutical Press; Washington DC: American Pharmacists Association, 2009
17. Ramírez C.C, Palomo M.G, García-Palop B, Poy, M.J.C. *Formulación magistral y excipientes en pediatría*. El Farmacéutico Hospitales. 2018; 213: 22-28. [Online] Disponível em: https://www.elfarmacuticohospitales.es/actualidad/en-profundidad/item/download/583_ea48dfa7d255298829e7ec0fd46e4aa8
18. United States Pharmacopeia Convention. United States Pharmacopeia (USP). Radiopharmaceuticals—preparation, compounding, dispensing, and repackaging; 2021
19. Boschi A, Uccelli L, Martini P. *A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging*. Appl. Sci. 2019; 9(12):2526. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/12/2526>
20. J. Mallol, I. Zolle. Preparation of Technetium ^{99m}Tc Pharmaceuticals. In: I. Zolle (ed.), *Technetium- 99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Springer, 2007, pp.95-98
21. Curium Netherlands B.V. Resumo das Características do Medicamento – Technescan HDP. Petten, Países Baixos
22. Cis Bio International. Resumo das Características do Medicamento – Osteocis HDP. Saclay, França
23. *Rinite em Portugal*. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). 2015. [Online] Disponível em: <https://www.spaic.pt/grupos-trabalho/rinite?page=21> (acedido a 10 de julho de 2023)
24. Caldeira LE, Silva MI, Martins Santos G, Pereira AM. *Rinite alérgica - Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. Rev Port Imunoalergologia. 2021; 29(2): 95-106. [Online] Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/pgina-educacional-1.pdf

25. *Hay Fever: symptoms & causes*. Mayo Clinic. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hay-fever/symptoms-causes/syc-20373039> (acedido a 10 de julho de 2023)
26. Small P, Keith PK, Kim H. *Allergic rhinitis*. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14(2):51. [Online] Disponível em: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0280-7>
27. *Hay Fever: diagnosis & treatment*. Mayo Clinic. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hay-fever/diagnosis-treatment/drc-20373045> (acedido a 10 de julho de 2023)
28. *Understanding Hay Fever -- the Basics*. WebMD. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.webmd.com/allergies/understanding-hay-fever-basics#1> (acedido a 10 de julho de 2023)
29. Conde MG, Ramos RC. *Vacina contra o herpes zoster em Portugal*. Rev Port Med Geral Fam. 2020; 36(6): 520–3. [Online] Disponível em: <https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12608>
30. Luís JG, Martins B. *Tratamento do herpes zoster e prevenção da nevralgia pós-herpética*. Rev Port Med Geral Fam. 2021; 37(5): 446–455. [Online] Disponível em: <https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12960>
31. *Shingles: What You Should Know*. WebMD. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/shingles/shingles-skin> (acedido a 5 de agosto de 2023)
32. *Shingles (Herpes Zoster)*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2023. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/shingles/about/index.html> (acedido a 5 de agosto de 2023)
33. *Which Medications Treat and Prevent Shingles*. WebMD. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/shingles/understanding-shingles-treatment> (acedido a 7 de agosto de 2023)
34. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Resumo das Características do Medicamento - Shingrix pó e suspensão para suspensão injetável. Rixensart, Bélgica
35. Ceva Santé Animale. Resumo das Características do Medicamento - Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 23-60 kg). Libourne, França
36. *Medicamentos Veterinários*. Direção Geral de Alimentação e Veterinária – DGAV. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/> (acedido a 25 de maio de 2023)
37. Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, Estatuto do Medicamento Veterinário, Diário da República, 1ª série, nº 145, 2008
38. Regulamento (UE) 2019/6, de 11 de dezembro, Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2018

39. *Depressive Disorder (depression)*. World Health Organization (WHO). 2023. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (acedido a 20 de julho de 2023)
40. *Depression*. National Institute of Mental Health (NIMH). 2023. [Online] Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression> (acedido a 25 de julho de 2023)
41. Malhi GS, Mann JJ. *Depression*. Lancet. 2018; 392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. [Online] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31948-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31948-2/fulltext)
42. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. *Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression*. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(1):212-223. [Online] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2013.876959?journalCode=bfsn20>
43. Manosso LM, Camargo A, Dafre AL, Rodrigues ALS. *Vitamin E for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems*. Nutr Neurosci. 2022; 25(6):1310-1324. [Online] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2020.1853417?journalCode=ynns20>
44. Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. *Nutritional aspects of depression*. Cell Physiol Biochem. 2015;37(3):1029-43. [Online] Disponível em: <https://karger.com/cpb/article/37/3/1029/73349/Nutritional-Aspects-of-Depression>
45. T. Rein, O. Ambrée, G.R. Fries, V. Rappeneau, U. Schmidt, C. Touma. Chapter 9: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depression: Molecular Regulation, Pathophysiological Role, and Translational Implications. In: *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics*. Academic Press, 2019, pp.89-96
46. Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. *Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression*. Pharmaceutics. 2021;13(11):1975. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/11/1975>
47. Martínez-Cengotitabengoa M, González-Pinto A. *Nutritional supplements in depressive disorders*. Actas Esp Psiquiatr. 2017; 45(Supplement):8-15. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171639/>
48. Decreto-Lei nº 118/2015, de 23 de junho, Suplementos Alimentares, Diário da República, 1ª série, nº 120, 2015
49. Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, Boscutti A, Viscardi B, Brambilla P. *The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review*. Nutrients. 2020; 12(6):1661. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1661>
50. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. *Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment*. Neuropharmacology. 2012; 62(1):304-12. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390811003054?via%3Dihub>

51. Fava M, Mischoulon D. *Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues*. J Clin Psychiatry. 2009; 70(5):12-7. [Online] Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/folate-depression-efficacy-safety-differences-formulations/>
52. Altaf R, Gonzalez I, Rubino K, Nemec EC 2nd. *Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis*. Complement Ther Med. 2021; 61:102770. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229921001114>
53. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, Anthony AT, Khan S. *Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression*. Cureus. 2020; 12(10): e11169. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251075/>
54. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. *What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases*. Microorganisms. 2019; 7(1):14. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/1/14>
55. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. *Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota*. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10:572912. [Online] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.572912/full>
56. Kesavelu D, Jog P. *Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management*. Ther Adv Infect Dis. 2023; 10. [Online] Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20499361231154443>
57. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. *Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease*. Trends Mol Med. 2016; 22(6):458-478. [Online] Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(16\)30007-7](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(16)30007-7)
58. Dahiya D, Nigam PS. *Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota-Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics*. Int J Mol Sci. 2023; 24(4):3074. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3074>
59. Shi Y, Luo J, Narbad A, Chen Q. *Advances in Lactobacillus Restoration for β -Lactam Antibiotic-Induced Dysbiosis: A System Review in Intestinal Microbiota and Immune Homeostasis*. Microorganisms. 2023; 11(1):179. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/1/179>
60. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. *Intestinal Barrier in Human Health and Disease*. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(23):12836. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/23/12836>
61. Levy M, Paulino C, Luís N, Augusto P, Nazareth R, Pacheco Pereira J, da Silva F, P. Graça J. *Clostridium difficile: Revisão sucinta da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e controlo da*

- infecção. Med Int. 2013; 20(4):187-95. [Online] Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1121>
62. Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, Rehman A, Riaz T, Aadil RM, Khan IM, Özogul F, Rocha JM, Esatbeyoglu T, Korma SA. *Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries*. Front Microbiol. 2023; 14:1216674. [Online] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1216674/full>
63. Organização Mundial de Gastroenterologia. *Probióticos e prebióticos*. 2023. [Online] Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese>
64. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. *Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea*. Curr Opin Biotechnol. 2020; 61:226-234. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166920300057?via%3Dihub>

Anexos

Anexo I - Ficha de preparação: Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml

Ficha de preparação

Nome: Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml

Quantidade a preparar: 100 ml

Forma Farmacêutica: Suspensão Oral

Lote:

Teor em substância ativa: 1 mg/ml

Data de preparação:

Matérias-primas	Origem	Lote nº	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador
Comprimidos de hidrocortisona 10 mg				10 comprimidos			
Glicerina				2 g			
Ácido cítrico				q.b.p. pH 3,5–4,5			
Gel de metilcelulose a 1% com metilparabeno				50 ml			
Xarope comum				q.b.p. 100 ml			

Materiais	Quantidade
Almofariz de porcelana e pilão	1
Cápsula metálica	1
Gobelé	1
Proveta graduada rolhada	1
Proveta graduada	1
Funil de vidro	1
Vareta de vidro	2
Papel indicador de pH	1
Frasco de vidro âmbar de 100 ml	1

Técnica de preparação	Rubrica do operador
a) Gel de metilcelulose a 1%	
1. Verificar o estado de limpeza do local de preparação e dos materiais.	
2. Pesar o metilparabeno e dissolver em cerca de 1/3 de água, em gobelé, a temperatura próxima de ebulição.	

3. Arrefecer até 80° C, e adicionar a metilcelulose, agitando vigorosamente com vareta.	
4. Transferir para uma cápsula metálica a solução preparada em 3 e adicionar a restante água gelada, agitando constantemente.	
5. Cobrir a cápsula com papel vegetal e conservar no frigorífico até se obter uma solução transparente.	
b) Suspensão oral de hidrocortisona	
1. Pulverizar os comprimidos de hidrocortisona 10 mg em almofariz de porcelana.	
2. Pesar a glicerina e adicionar, aos poucos, ao conteúdo do almofariz preparado em 1, e misturar.	
3. Adicionar, lentamente, o gel de metilcelulose a 1% com metilparabeno à solução preparada em 2.	
4. Transferir para a proveta rolhada, com auxílio de um funil de vidro.	
5. Lavar o almofariz com xarope comum e adicionar o conteúdo à proveta rolhada.	
6. Perfazer o volume final com xarope comum.	
7. Adicionar algumas gotas de ácido cítrico à suspensão e verificar o pH.	
8. Homogeneizar, até se obter uma suspensão com aspeto homogéneo.	
9. Acondicionar em frasco de vidro âmbar e rotular.	
10. Lavar e secar todo o material utilizado.	

Ensaio de Verificação			
Parâmetro	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Branca		
Aspeto	Suspensão de aspeto homogéneo		
pH	Entre 3,5 e 4,5		
Quantidade	_____ ml ($\pm$ 5%)		

Acondicionamento

Frasco de vidro âmbar

Condições de conservação

Conservar no frigorífico

Prazo de utilização

30 dias

Rotulagem

Identificação dos Serviços Farmacêuticos	Identificação do Médico prescritor
Identificação da Direção dos Serviços Farmacêuticos	Nome do doente
Suspensão Oral de Hidrocortisona 1 mg/ml	
1 ml de suspensão contém 1 mg de hidrocortisona	Data de preparação
Contém sacarose e parabenos	Prazo de utilização: 30 dias
Quantidade dispensada: 100 ml	Lote
Posologia	
Medicamento para administração oral	
Conservar no frigorífico em frasco bem fechado. Agitar bem antes de usar. Manter fora do alcance das crianças	

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Medicamento

TechnScan - oxidronato de sódio 3,0 mg/frasco (10 ml) (HDP-hidroximetileno difosfato)

Equipamento e material

Seringas 1 e 5 ml, agulha 21 e 25G, verificar o estado de limpeza do material a utilizar.

Modo de Preparação¹

- desinfetar a superfície da tampa do frasco;
- colocar o frasco em contentor de chumbo identificado;
- medir solução de ^{99m}Tc em seringa de 5 ml, máximo 14 GBq (518 mCi);
- completar o volume de 4,5 - 5 ml (3-10 ml) com NaCl 0,9%;
- marcar o TechnScan HDP com a solução anterior;
- sem remover a agulha retirar igual volume de gás;
- agitar 30 segundos;
- medir a atividade total;
- preparar doses em seringa 1 ml (~0,3 ml);
- colocar agulha 25G e rotular.

Prazo de utilização

- 8 horas após marcação (uso imediato do ponto vista microbiológico).¹

Condições de conservação

- 25°C após marcação.¹

Observações – cintigrafia óssea

- RCM: A atividade média administrada por injeção intravenosa única é de 500 MBq (13,5 mCi), ou seja, 300-740 MBq (8-20 mCi) num adulto de 70 Kg.¹
- Crianças até 1 ano dose mínima de 40 MBq (1.08 mCi).¹
- **Protocolo CHUdSA: 2 e 3 fases IV na camara Gama, fase tardia IV e imagem 2h após.**²
- **20 - 22 mCi (740MBq - 814MBq) em volume de 0,2 - 0,4 ml (desde 02-2022 18 a 20 mCi).**
- 11 - 13MBq/Kg (0,3 - 0,35 mCi/Kg) para doentes muito obesos.²
- 925MBq (25mCi) para SPECT.²
- Crianças: 0,25 - 0,3 mCi/Kg (9 - 11MBq/Kg) para doentes pediátricos, com um mínimo de 0,5 - 1mCi (20 - 40MBq). A dose máxima não deve exceder a dose regular do adulto.²

Referências:

1. Curium Netherlands B.V. Resumo das Características do Medicamento – Technescan HDP. Petten, Países Baixos
2. Protocolo interno Centro Hospitalar Universitário de Santo António

06-04-2023



O QUE É?

A rinite alérgica caracteriza-se por ser uma inflamação da mucosa nasal, resultado da exposição a determinados alérgenos, desencadeando uma resposta imunológica

Cerca de 22% da população portuguesa sofre com esta patologia

CAUSAS E FATORES DE RISCO



Ácaros do pó



Pólen



Pelos de animais



Asma



Fumo do tabaco

SINTOMAS

Mais comuns:

Congestão nasal
Corrimento nasal (rinorreia)
Comichão
Conjuntivite alérgica
(vermelhidão ocular e lacrimejo)



Menos comuns:

Tosse
Dores de cabeça
Dificuldade em adormecer
Cansaço extremo

MEDIDAS DE PREVENÇÃO



- **EVITAR** atividades ao ar livre (especialmente em dias com índice de pólen elevado)
- **MANTER** a casa bem ventilada
- **ASPIRAR** bem o chão e manter a casa livre de pó
- **LAVAR** as mãos após o contacto com animais
- **EVITAR** o fumo do tabaco
- **FAZER**, regularmente, lavagens nasais com soluções salinas ou soro fisiológico

TRATAMENTO



ANTI-HISTAMÍNICOS

Ajudam no alívio da comichão ocular e nasal, congestão nasal, rinorreia e espirros
Comprimidos, *spray* nasal ou gotas
Ex: cetirizina, loratadina, fexofenadina

CORTICOSTEROIDES NASAIS

Tratamento da congestão nasal, rinorreia e comichão
Muitas vezes, são prescritos em associação com um anti-histaminico
Ex: budesonida, mometasona, fluticasona

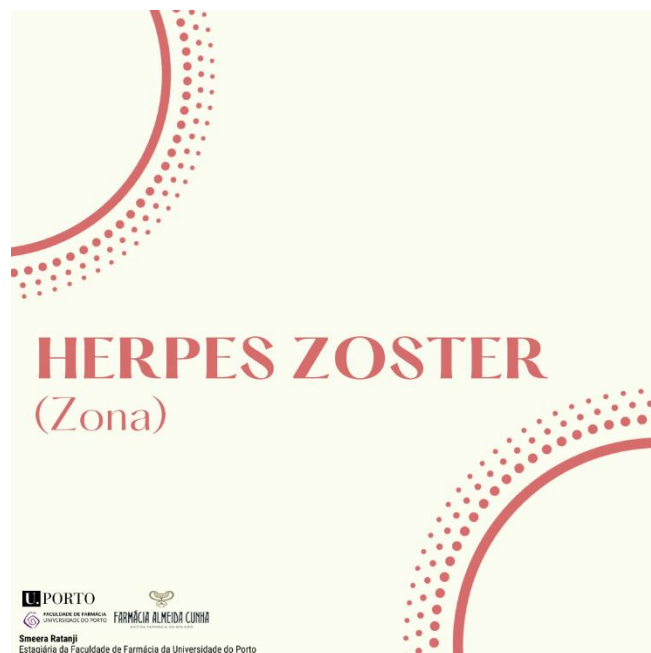
DESCONGESTIONANTES

Eficazes no alívio da congestão nasal
Devem ser utilizados por um período máximo de 5 dias
Ex: cloridrato de xilometazolina

OUTRAS OPÇÕES: antagonistas dos leucotrienos (montelucaste); imunoterapia



Consulte o seu médico ou farmacêutico sobre qual o tratamento que melhor se adequa a si!



HERPES ZOSTER – O QUE É?

Doença provocada pela reativação do vírus causador de varicela, o vírus *Varicella-zoster*.

Após a pessoa contrair varicela, o vírus permanece em estado adormecido no organismo.

Certos estímulos podem causar reativação do vírus, que se manifesta na forma de ZONA.

Causas

- Idade avançada (50 anos ou mais)
- Stress
- Trauma físico
- Imunossupressão (ex: infeção por VIH)
- Medicamentos, entre outros ...

Em Portugal, cerca de 10-30% da população desenvolve ZONA

SINTOMAS

Primeiros sintomas: comichão e dor intensa

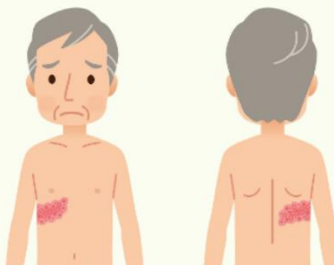
Posteriormente, surgem manchas vermelhas, em forma de faixa, que evoluem para bolhas com líquido. No final, ocorre formação de crostas e cicatrização.

Localização:

- região do peito ou abdômen (lado esquerdo ou direito)
- pode também surgir no rosto (afetando o olho)

Outros sintomas:

- dor de cabeça
- calafrios
- formiguelo
- desconforto abdominal
- febre



COMPLICAÇÕES

A nevralgia pós-herpética (NPH) é uma das complicações maiores da Zona, sendo um dos fatores predisponentes a idade avançada

Caracteriza-se por ser uma dor incapacitante, na área onde ocorreu a lesão

Pode persistir durante 90 dias após desaparecimento das lesões

A NPH afeta cerca de 30% dos doentes que têm Zona

A NPH pode levar a: depressão, insônias, fadiga, etc



Outras complicações da Zona podem ocorrer a nível oftálmico, levando a perda de visão

TRANSMISSÃO

Por contacto direto:

- líquido das bolhas
- via respiratória

Quem nunca teve varicela ou que nunca recebeu vacina contra esta, uma vez infetado com o vírus, irá contrair varicela.

Quando esta se resolve, ainda estão em risco de ter Zona

PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO

- Cobrir as lesões
- Evitar tocar nas bolhas ou coçar
- Lavar regularmente as mãos
- Evitar o contacto com: grávidas que nunca tiveram varicela ou nunca vacinadas, bebés prematuros ou com baixo peso à nascença, pessoas com sistema imune debilitado

TRATAMENTO

OBJETIVO: acelerar a cicatrização, diminuir a intensidade da dor e prevenir aparecimento de complicações

- ➡ Antivíricos
- ➡ Analgésicos
- ➡ Anestésicos tópicos

Outros tratamentos: aplicação de compressas húmidas
loção de calamina

VACINAÇÃO - prevenção da reativação do vírus e aparecimento de complicações futuras



Consulte o seu médico, caso tenha Zona ou suspeita!

Anexo V - Apresentação de apoio ao tema "Suplementação alimentar como adjuvante na terapia antidepressiva"

SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR COMO ADJUVANTE NA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA

Smeera Ratanji
Estagiária da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Setembro de 2023 | Farmácia Almeida Cunha



A DEPRESSÃO

Doença crónica que afeta cerca de 3,8 % da população mundial
Mais comum em mulheres do que em homens
Principal causa de incapacidade

Sintomas associados:

Tristeza
Fadiga
Desespero
Falta de motivação
Sentimentos de inutilidade
Alteração nos padrões de sono
...

Depressive Disorder (depression). World Health Organization (WHO). 2023. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>. Consultado a 12 de julho de 2023.



2

A DEPRESSÃO

Tipos de depressão

- Depressão maior — sintomas persistem durante 2 semanas
- Transtorno depressivo persistente — sintomas menos severos mas persistem durante, pelo menos, 2 anos
- Depressão perinatal
- Desordem afetiva sazonal (ou depressão sazonal)
- Depressão com sintomas psicóticos
- ...

Depression. National Institute of Mental Health (NIMH). 2022. [Online] Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>. Consultado a 12 de julho de 2023.



3

FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

HIPÓTESE DAS MONOAMINAS

Diminuição de neurotransmissores monoaminérgicos
– **noradrenalina, serotonina e dopamina** –
ao nível da fenda sináptica, induz o aparecimento de sintomas depressivos

HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA E HIPÓTESE GABAérgica

Glutamato trata-se de um neurotransmissor excitatório → em excesso, causa fenómenos de excitotoxicidade
Atividade anormal do sistema glutamatérgico – DEPRESSÃO

GABA é um neurotransmissor inibitório, que está envolvido na neurotransmissão serotoninérgica, adrenérgica e dopaminérgica
Diminuição dos níveis de GABA – sintomas depressivos

4

Muthi GS, Mann J. Depression. Lancet. 2018; 392(10141):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. [Online] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736\(18\)31948-2](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(18)31948-2).
Diazon C, Kishi C, Miyazaki D, Dohi K, Tani J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. Clin Rev Neurol Sci. 2017; 5(1):212-223. [Online] Disponível em: <https://www.scribd.com/document/340119113/Omega-3-polyunsaturated-fatty-acids-and-the-treatment-of-depression>.
Mancuso LR, George A, Neri A, Rodriguez AG. Vitamin D for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems. Nutr Neurosci. 2012; 25(6):1158-124. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401191/>.

FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Produção excessiva de citocinas inflamatórias – IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ

↓
Stress oxidativo (ROS e RNS)
Aumento da libertação de glutamato e inibição da sua recaptção - excitotoxicidade

STRESS OXIDATIVO

Resulta da produção de ROS e RNS – peroxidação lipídica, oxidação do DNA, apoptose, necrose, inativação enzimática

Membrana dos neurónios é constituída por AG polinsaturados – suscetíveis a dano oxidativo

5

Muthi GS, Mann J. Depression. Lancet. 2018; 392(10141):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. [Online] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736\(18\)31948-2](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(18)31948-2).
Diazon C, Kishi C, Miyazaki D, Dohi K, Tani J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. Clin Rev Neurol Sci. 2017; 5(1):212-223. [Online] Disponível em: <https://www.scribd.com/document/340119113/Omega-3-polyunsaturated-fatty-acids-and-the-treatment-of-depression>.
Mancuso LR, George A, Neri A, Rodriguez AG. Vitamin D for the management of major depressive disorder: possible role of the anti-inflammatory and antioxidant systems. Nutr Neurosci. 2012; 25(6):1158-124. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401191/>.

FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

HIPÓTESE NEUOTRÓFICA

O cérebro adulto ocorre sempre formação de novos neurónios – neurogénese

Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

- promover a neurogénese
- modular a neuroplasticidade
- formar novas redes neuronais, ...

Doentes com depressão – diminuição dos níveis de BDNF → atrofia neuronal

6

Muthi GS, Mann J. Depression. Lancet. 2018; 392(10141):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. [Online] Disponível em: [https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736\(18\)31948-2](https://www.thelancet.com/journal/S0140-6736(18)31948-2).
Diazon C, Kishi C, Miyazaki D, Dohi K, Tani J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. Clin Rev Neurol Sci. 2017; 5(1):212-223. [Online] Disponível em: <https://www.scribd.com/document/340119113/Omega-3-polyunsaturated-fatty-acids-and-the-treatment-of-depression>.
Lang UE, Biffiger C, Schwyzler N, Mohr H, Berger M. Neurotrophic aspects of depression. Cell Physiol Biochem. 2012; 29(3):1029-43. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401191/>.

A DEPRESSÃO E NUTRIÇÃO

Os doentes com depressão têm maior tendência de apresentarem um aporte de nutrientes deficiente, que não chega para a manutenção correta dos sistemas do organismo
Cérebro humano → elevada taxa metabólica

Nutrição modula:

- defesas antioxidantes
- sistema imunitário
- fatores neurotróficos do cérebro

Tratamentos antidepressivos têm demonstrado elevada eficácia, no entanto, cerca de 40% dos doentes não sente melhoria dos sintomas ou não atingem remissão completa



Suplementação Alimentar



Martinez-Gonzalez M, Gonzalez-Pinto A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(Suplemento 8-12). [Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.4394/actas-ep-17-0002>

A DEPRESSÃO E NUTRIÇÃO

Os suplementos alimentares Primus® e Acutil® apresentam na sua composição diferentes tipos de nutrientes que ajudam a manter a saúde mental.

Na composição destes suplementos estão presentes:

Ácidos Gordos (AG) ómega-3 - ácido eicosapentaenóico (EPA)
- ácido docosahexaenóico (DHA)

Vitaminas - vitamina E, vitamina B12 e ácido fólico

Minerais - magnésio

Ingredientes	Quantidade (por 1 cápsula)
Ácidos Gordos Ómega-3:	620 mg
DHA	147 mg
EPA	325 mg
Magnésio	110 mg
Ácido Fólico	200 µg
Vitamina E	2,5 mg

Tabela 1: Composição quantitativa relativa a 1 cápsula do suplemento alimentar Primus®

Ingredientes	Quantidade (por 1 cápsula)
Óleo de Peixe	500 mg
Ácidos Gordos Ómega-3	350 mg
DHA	250 mg
EPA	40 mg
Extrato de Ginkgo Biloba	60 mg
Fosfatidilserina	15 mg
Ácido Fólico	250 µg
Vitamina E	5 mg
Vitamina B12	5 µg

Tabela 2: Composição quantitativa relativa a 1 cápsula do suplemento alimentar Acutil®

11

ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3

Os AG ómega-3 (ω -3) são derivados do ácido alfa linolénico (ALA), converte-se, *in vivo*, a EPA e DHA

ALA – trata-se de um AG essencial (não é sintetizado pelo organismo)

EPA e DHA – fontes marinhas, como peixe

AG ω -3 são componentes essenciais das membranas → fluidez e integridade



Figura 2: Estrutura química do ALA

DHA está presente em abundância nas membranas das células neuronais, ajudando a manter a estabilidade destas, influenciando o **correto funcionamento da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica**

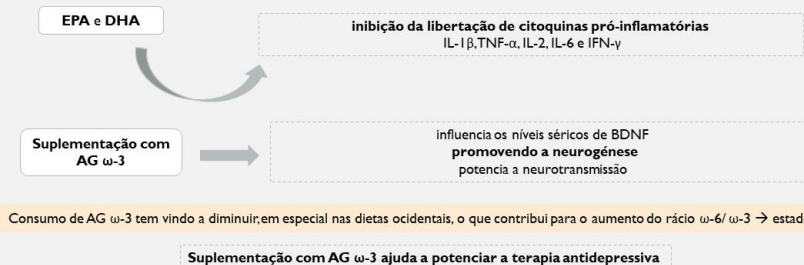
AG ω -3 e ω -6 dão origem a moléculas, denominadas eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos)
O ácido araquidónico, derivado do AG ω -6, é um precursor de eicosanóides pró-inflamatórios, nomeadamente, **prostaglandina E_2** (encontra-se elevada em doentes com depressão maior)

EPA → antagonista do ácido araquidónico → **redução da síntese de prostaglandina E_2**

12

Martinez-Gonzalez M, Gonzalez-Pinto A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(Suplemento 8-12). [Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.4394/actas-ep-17-0002>
Ohsawa S, Kishi C, Miyazaki D, Iwata T, Tani J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Curr Rev Nutr Sci Nutr*. 2017; 18(1):114-123. [Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10401334.2017.1300000>

ÁCIDOS GORDOS ÔMEGA-3



13

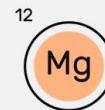
Marques-Carvalho M, Gonçalves A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(Suplemento):8-15. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.4393/actaesp/psiquiatr.v45n1p8-15>
Denton G, Ketter C, Firth J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015; 55(12):2122-2133. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10407590.2015.1040759>

MAGNÉSIO

O **magnésio** é um dos minerais mais abundantes, sendo essencial para a manutenção dos sistemas do organismo, em especial o sistema nervoso

FUNÇÕES

- atua com cofator em várias reações enzimáticas
- regulação da neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica
- manutenção e formação de novas sinapses
- processo de mielinização
- aumento da proliferação de células neuronais,...



Diminuição dos níveis de magnésio – aparecimento de sintomas depressivos

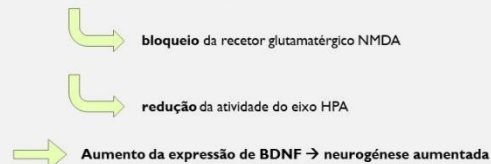
- ativação de processos inflamatórios
- movimentação de iões sódio e cálcio para dentro das células → formação de ROS e RNS

14

Marques-Carvalho M, Gonçalves A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(Suplemento):8-15. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.4393/actaesp/psiquiatr.v45n1p8-15>
Baker A, Goughlin A, O'Connell G, Bouchard A, Yessierli B, Brundage P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Neurosci*. 2008; 120:1361. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544811/>

MAGNÉSIO

Mecanismo antidepressivo



Magnésio + **SSRIs** → **efeito sinérgico → melhoria da eficácia do tratamento antidepressivo**

15

Marques-Carvalho M, Gonçalves A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45(Suplemento):8-15. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.4393/actaesp/psiquiatr.v45n1p8-15>
Baker A, Goughlin A, O'Connell G, Bouchard A, Yessierli B, Brundage P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Neurosci*. 2008; 120:1361. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544811/>
Sartori SB, Witten N, Hatzis A, Siegel M. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology*. 2012; 63(1):504-12. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.014>

ÁCIDO FÓLICO

O **ácido fólico**, é uma vitamina hidrossolúvel, pertencente ao grupo de vitaminas do complexo B

FUNÇÃO – adjuvante nos processos de metilação, necessários à síntese de neurotransmissores

Existe comercializado sob 3 formas:

- ácido fólico
- ácido folínico
- L-metilfolato (forma ativa, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica)

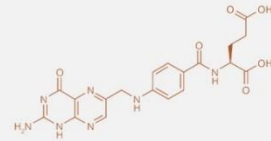


Figura 3: Estrutura química do ácido fólico

Diminuição de L-metilfolato → diminuição de S-adenosil-metionina (SAME) → **aumento dos níveis de homocisteína** → **redução da síntese de neurotransmissores**

Défice de L-metilfolato → diminuição da síntese de BH4 (tetrahidrobiopterina) – cofator necessário à síntese de serotonina, noradrenalina e dopamina

16

VITAMINA B12

Vitamina B12, ou cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, predominantemente adquirida pelo consumo de carne

FUNÇÕES

- formação de glóbulos vermelhos
- síntese de DNA
- manutenção do sistema nervoso

↓ dos níveis de vitamina B12 → alterações hematológicas e distúrbios mentais

A cobalamina é um dos elementos essenciais para a síntese de neurotransmissores



Deficiência em vitamina B12 → **acumulação de homocisteína** → **excitotoxicidade**

17

VITAMINA E

Vitamina E é uma vitamina lipossolúvel, que existe na forma de oito análogos - α -tocoferol é a forma mais abundante

FUNÇÕES:

- ação anti-inflamatória
- antioxidante
- regulação da transcrição de genes...

A vitamina E atua, também, a nível da neurogênese

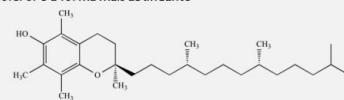
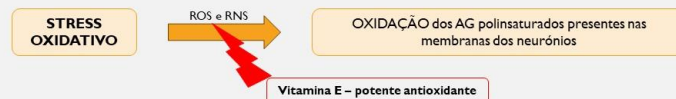


Figura 4: Estrutura química do α -tocoferol



α -tocoferol - propriedades anti-inflamatórias - inibição de certas enzimas envolvidas na síntese de eicosanóides
- regulação de vias de sinalização envolvidas na transcrição de genes inflamatórios

18

SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR E DEPRESSÃO

Suplementação Alimentar

Componente nutricional assume um papel relevante na manutenção dos quadros depressivos

Através de uma ação sinérgica é possível potenciar a terapêutica antidepressiva

Farmacêutico pode ser um elemento-chave na educação para a saúde dos utentes!



OBRIGADA!



SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR COMO ADJUVANTE NA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA

Smeera Ratanji
Estagiária da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Setembro de 2023 | Farmácia Almeida Cunha





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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