



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Manuel Ribeiro Machado Martins

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Manuel Ribeiro Machado Martins

Hospital Santa Maria Maior

março de 2023 a abril de 2023

Farmácia A Minha Farmácia

junho de 2023 a outubro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Alexandra Menezes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Daniela Leite

Novembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 24 dia de novembro de 2023

Manuel Ribeiro Machado Martins

Agradecimentos

Eu tenho de agradecer a todas os docentes que estiveram envolvidas neste meu percurso feito pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial à minha orientadora, a Dra. Manuela Morato por me ter encaminhado nesta etapa final do meu percurso.

Agradeço muito, a compaixão e zelo demonstrados, quer pela equipa do Hospital Santa Maria Maior, quer pela equipa da farmácia A Minha Farmácia, bem como agradecer, em especial, a ambas as minhas monitoras de estágio, a Dra. Alexandra Menezes do Hospital Santa Maria Maior e a Dra. Daniela Leite da farmácia A Minha Farmácia, por me acolherem e ensinarem tantas coisas.

Não posso esquecer a minha família, que está comigo desde o meu primeiro momento, nunca me deixando cair e está lá nos momentos que eu mais preciso.

A todas estas pessoas, um muito obrigado pela vossa ajuda nesta caminhada, que ainda não terminou.

Resumo

Nesta última etapa de um percurso de 5 anos, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, proporciona-nos a realização de um estágio curricular de cerca de 6 meses, em que, para muitos dos meus colegas é o primeiro contacto com a profissão. Neste estágio, todos vamos aprender com esta realmente funciona a profissão de farmacêutico, elaborando um relatório de estágio com as diferentes atividades realizadas durante este período de estágio.

O relatório de estágio é composto por uma parte 1 e parte 2, em que a parte 1 é subdividida em secção A e B. Os meus seis meses de estágio decorreram no Hospital Santa Maria Maior, em Barcelos e na farmácia A Minha Farmácia, em Barcelos, sendo ambos os locais são muito próximos.

A parte 1 da secção A contempla a introdução e o cronograma acerca das atividades e funções realizadas no hospital Santa Maria Maior, bem como se encontram as atividades desenvolvidas, tais como as condições de utilização do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a reconciliação da medicação e a elaboração de um documento referente ao Centro de Informação do Medicamento interno do hospital acerca da empagliflozina.

A parte 1 da secção B contempla a introdução e o cronograma acerca das atividades e funções realizadas na farmácia A Minha Farmácia, bem como se encontram as atividades desenvolvidas, tais como a dermatite atópica e os cuidados a ter com este tipo de pele, bem como o arando vermelho e o seu contributo na prevenção de infeções urinárias.

Eu finalizo o meu relatório, com a parte 2, em que eu desenvolvi dois temas em farmácia comunitária. O primeiro foi os benefícios do *Ginkgo biloba* na Doença de Alzheimer, com o intuito de expandir o conhecimento dos meus colegas sobre novas possibilidades. O segundo foi as benzodiazepinas e a descontinuação da sua dependência, com o intuito de diminuir o uso das benzodiazepinas, promovendo a saúde da nossa população.

Índice geral

Declaração de integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Lista de Abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular.....	1
Secção A - Farmácia Hospitalar	1
1- Contextualização do Estágio Curricular	1
2- Cronograma e a sua explicação	2
3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas	4
Atividade 1: Condições de utilização do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.....	4
Atividade 2: Reconciliação da Medicação.....	7
Atividade 3: Centro de Informação do Medicamento – Empagliflozina.....	9
Secção B - Farmácia Comunitária	11
1- Contextualização do Estágio Curricular	11
2- Cronograma e a sua explicação	12
3- Exemplo de Atividades Desenvolvidas	14
Atividade 1: Dermatite Atópica: O que é e os cuidados a ter com a pele	14
Atividade 2: Arando Vermelho e o seu contributo na prevenção de infeções urinárias.....	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	20
Tema 1 – Os benefícios do <i>Ginkgo biloba</i> na Doença de Alzheimer.....	20
1: Introdução.....	20
2: Origem e História.....	21
3: O Extrato de folhas secas de <i>Ginkgo biloba</i>	21

4: Atividades terapêuticas atribuídas ao Extrato de <i>Ginkgo biloba</i>	22
5: Doença de Alzheimer.....	22
6: Sintomas.....	23
7: Fatores Genéticos.....	23
8: Fisiopatologia.....	24
9: Benefícios do <i>Ginkgo biloba</i>	25
10: Interações Medicamentosas.....	26
11: Toxicidade do <i>Ginkgo biloba</i>	26
12: Alertas.....	27
13: Conclusão.....	27
Tema 2 – As Benzodiazepinas e a Descontinuação da sua Dependência.....	28
1: Introdução.....	28
2: História das Benzodiazepinas.....	29
3: Indicações Terapêuticas.....	29
4: Mecanismo de Ação.....	30
5: Classificação das diferentes benzodiazepinas.....	31
6: Principais Efeitos Secundários.....	32
7: Advertências.....	32
8: A Dependência e Tolerância.....	33
9: Síndrome da abstinência das benzodiazepinas.....	33
10: Descontinuação das benzodiazepinas.....	34
11: Consumo das benzodiazepinas.....	36
12: O Papel do Farmacêutico.....	36
13: Conclusão.....	37
Considerações Finais.....	38
Bibliografia.....	40

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas durante estágio curricular no Hospital Santa Maria Maior.....	2
Tabela 2: Resumo das recomendações de instituições internacionais para a utilização dos inibidores da PCSK9.....	6
Tabela 3: Classificação dos erros de medicação.....	7
Tabela 4: Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia A Minha Farmácia.....	12
Tabela 5: Classificação de benzodiazepinas quanto à ação terapêutica e duração.....	31
Tabela 6: Conversão das benzodiazepinas na sua dose equivalente de diazepam.....	35

Índice de Figuras

Figura 1: Representação gráfica da “Marcha Atópica”.....	14
Figura 2: Representação do recetor do tipo A do GABA com as diversas subunidades...	30

Índice de Anexos

Anexo 1- Centro de Informação do Medicamento – Empagliflozina	39
---	----

Lista de abreviaturas:

DDD: Dose Diária Definida

DHD: Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia

DIDDU: Distribuição Individual Diária da Dose Unitária

EGb: Extrato Seco de *Ginkgo biloba*

ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia

GABA: ácido γ -aminobutírico

LDL: colesterol sob a forma lipoproteínas de baixa densidade

NICE: Instituto Nacional de Cuidados e Excelência

PCSK9 - proteína convertase subtilisina quexina tipo 9

SGLT 1- cotransportador de sódio-glicose tipo 1

SGLT 2- cotransportador de sódio-glicose tipo 2

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular realizou-se no hospital Santa Maria Maior, localizado no concelho de Barcelos, desde o dia 1 de março até ao dia 28 de abril.

Durante este período de tempo, eu fui orientado pela Dra. Alexandra Menezes, bem como acompanhado por toda a equipa dos serviços farmacêuticos do hospital. Esta equipa é composta por farmacêuticas, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica e técnicas auxiliares de farmácia, de modo a assegurar todas as atividades executadas pelos serviços farmacêuticos. A direção técnica dos serviços farmacêuticos é assegurada pela Dra. Maria João Peixoto, bem como a sua gestão e coordenação dos serviços farmacêuticos.

O Hospital Santa Maria Maior é um hospital público do Sistema Nacional de Saúde, localizado no conselho de Barcelos, prestando cuidados de saúde a cerca de 116 762 habitantes (5).

O hospital contempla diversos serviços de saúde, incluindo as urgências, o internamento, consultas externas programadas, cirurgia de ambulatório, análises clínicas, sendo estes alguns exemplos da sua atividade. Os serviços farmacêuticos localizam-se no piso 0 do bloco C do hospital e o seu horário de atendimento é das 9 h às 17 h, de segunda à sexta-feira.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular no Hospital Santa Maria Maior, eu tive a oportunidade de experienciar as diversas atividades e funções exercitadas por toda a equipa do hospital. Nos meus primeiros dias de estágio, eu tive a oportunidade de fazer uma visita guiada ao hospital. Além disso, eu fui apresentado às diversas atividades executadas nos serviços farmacêuticos, o que me conduziu a ler o manual de procedimentos dos serviços farmacêuticos, para melhorar e facilitar a minha integração nos serviços farmacêuticos.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante estágio curricular no Hospital Santa Maria Maior

Atividade	março					Abril			
	Sem. 1	Sem. 2	Sem.3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem.7	Sem. 8	Sem. 9
Gestão de Stocks	O	X	X	X	X	X	X	X	X
Inventário	O	X	X	X	X	X	X	X	X
Reposição de Stocks	O	X	X	X	X	X	X	X	X
Preparação da DIDDU	O	O	O	O	O	P	P	O	O
Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes		O	O	O	P	P	P	P	P
Validação de prescrições				O	O	O	O	O	O
Satisfação dos pedidos dos diferentes serviços	O	P	P	P	P	P	P	P	P
Dispensa de Hemoderivados				O	P		P	P	
Atendimento ambulatório	O	P	X	X	X	X	X	X	X
Reconciliação da Medicação	O	O	O	P	X	X	X	X	X

Legenda: X – realizei a atividade autonomamente; P - realizei a atividade sob supervisão; O - observei a atividade; Sem. - semana; DIDDU - Distribuição Individual Diária da Dose Unitária

A primeira semana de estágio foi caracterizada pela observação das diferentes atividades desenvolvidas nos serviços farmacêuticos e a leitura do manual de procedimentos.

A DIDDU é feita com objetivo de satisfazer as necessidades de medicamentos dos doentes internados para 24h, sendo esta preparação diária, realizada pelos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, depois da obtenção dos mapas, contendo a prescrição do médico para o doente e da sua respetiva validação por uma das farmacêuticas. Esta atividade era feita em duplicado, seguindo as prescrições médicas, para o fim de semana, porque os serviços farmacêuticos estão encerrados ao fim de semana e nos feriados.

O papel do farmacêutico hospitalar na validação das prescrições é o de detetar, informar e esclarecer com o médico, a ocorrência de possíveis erros de medicação como interações medicamentosas, doses inadequadas ou posologias incoerentes, de forma a garantir uma prestação de cuidados de saúde segura e adequada às necessidades do doente.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são uma classe notável de medicamentos, com grandes usos na prática da medicina, quando são utilizados de forma adequada e correta. Dada a sua importância, estes são alvo do preenchimento de um documento próprio de registo, em que são registados todos os intervenientes neste processo, pela sua assinatura e identificação, para ocorrer a dispensa deste tipo de medicamentos. Este tipo de procedimento também é aplicado à dispensa de medicamentos hemoderivados, sendo este controlo ainda maior.

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é feita com medicamentos biológicos ou para o tratamento de doenças como o cancro. No caso dos medicamentos biológicos, esta dispensa é feita ao abrigo da Portaria nº 99/2022 de 21 de fevereiro, para doentes com psoríase em placas, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil poliarticular, através de uma prescrição médica de um centro prescritor de medicamentos biológicos. Para doenças como o cancro, há uma prescrição médica feita por um médico especialista do próprio hospital, em que a prescrição é associada ao processo do doente, sendo após verificação da prescrição, é dispensada uma quantidade de medicamentos correspondente a um a dois meses de tratamento, consoante os stocks do medicamento prescrito na farmácia.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Condições de utilização do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

No decorrer do meu estágio fui contactando com diversas substâncias ativas, uma das quais, o evolocumab, que é um inibidor da PCSK9 (1). No meu segundo dia de estágio, eu fui desafiado a estudar as condições de utilização do evolocumab em doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Perante esta questão, eu tive de levar a cabo, uma pesquisa bibliográfica sobre este assunto, para dar resposta ao desafio colocado.

A hipercolesterolemia familiar é uma doença genética, cuja transmissão é autossómica dominante, sendo que basta apenas um dos pais ter a doença, para probabilidade de transmissão desta à descendência ser de 50%, sendo que os dados mais recentes apontam para uma prevalência de 1-200 a 1-300 para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Esta doença é caracterizada pela acumulação de colesterol no sangue, principalmente sob a forma de LDL, consequente à falta de metabolização do mesmo pelo fígado, sendo esta devida a mutações genéticas. Assim sendo, a concentração de colesterol no sangue, principalmente sobre a forma de LDL, vai aumentar até níveis patológicos, que levam à acumulação deste nas paredes dos vasos sanguíneos dispersos pelo corpo, dando origem a placas de ateroma, com o desenvolvimento da aterosclerose e o aparecimento precoce de doenças cardiovasculares (2).

O evolocumab está indicado para o tratamento de doenças relacionadas com níveis patológicos de LDL no sangue, sendo uma dessas, a hipercolesterolemia familiar heterozigótica (1). A proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) é uma protease, cuja função é reduzir os níveis de recetores da LDL na membrana do hepatócito. Os inibidores da PCSK9, como o evolocumab, que é um anticorpo monoclonal, liga-se à PCSK9, impedindo a sua ação sobre os recetores da LDL. Com isto, há o aumento da presença destes recetores na membrana plasmática do hepatócito, promovendo a metabolização das LDL, reduzindo os seus níveis séricos. Contudo, este medicamento não é usado como terapêutica inicial para estes doentes devido a ter uma elevada relação custo-efetividade (3).

Perante isto, antes de iniciar a terapêutica com o evolocumab, o doente tem a sua terapêutica farmacológica otimizada, em que nesta está presente, como tratamento de 1ª linha, uma estatina na dose máxima tolerada, cujo mecanismo de ação é inibir a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase, pois esta enzima é a limitante no processo (4). De entre as diversas estatinas, a rosuvastatina em doses de 20 a 40 mg/dia e à atorvastatina em doses de 40 a 80 mg/dia, são as que apresentam uma maior redução dos níveis séricos de c-LDL (3). Quando a estatina revela-se insuficiente para alcançar os objetivos terapêuticos, o tratamento de 2ª linha é a ezetimiba, cuja função é inibir a absorção de colesterol e fitoesteróis no intestino (4). Para além disso, o doente deve melhorar os seus hábitos alimentares, de modo a reduzir os níveis de colesterol ingeridos na dieta, fazer a cessação dos hábitos tabágicos, se for o caso e implementar a prática de desporto na sua vida (3).

Caso o uso das estatinas não seja o suficiente para alcançar os objetivos clínicos definidos, acrescenta-se à terapêutica a ezetimiba, cuja função é inibir a absorção de colesterol e fitoesteróis no intestino (4).

Em Portugal, a utilização do evolocumab nas suas diversas indicações terapêuticas é alvo do deferimento da comissão de farmácia e terapêutica de cada hospital, no caso do Serviço Nacional de Saúde.

Este deferimento tem por base dados bioquímicos, como os valores de colesterol sob a forma de LDL no sangue, bem como dados clínicos obtidos através do diagnóstico de doenças cardiovasculares. Além disso, temos de ter em atenção o histórico familiar do doente e a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios (3).

A utilização do evolocumab na terapêutica em doentes com hipercolesterolemia familiar é devida à presença de níveis patológicos de colesterol, mais especificamente sob a forma de LDL, aliada a determinadas dados clínicos, como é o caso da presença de intolerância parcial ou completa às estatinas por parte do doente. A intolerância às estatinas é pouco frequente e tem de ser diagnosticada pelo médico, sendo esta intolerância parcial, quando o doente não tolera as estatinas na sua dose máxima diária, contudo esta intolerância é total perante a impossibilidade de o doente não tolerar no mínimo 3 estatinas diferentes, mesmo que na dose diária mais baixa. Esta intolerância é devida sobretudo aos efeitos secundários que ocorrem na musculatura esquelética, como a mialgia e artralgia, que pioram a qualidade de vida do doente e levando à falta de adesão à terapêutica, ou por se tratar de um efeito secundário mais raro e grave, como é o caso da miopatia ou da rabdomiólise (4).

Tabela 2: Resumo das recomendações de instituições internacionais para a utilização dos inibidores da PCSK9 (3)

Instituição	Perfil do Doente	Limiar da concentração de LDL para introdução de inibidores da PCSK9
NICE	Evento cardiovascular prévio como Acidente Vascular Cerebral Isquémico	≥ 150 mg/dL
	Doença polivascular ou eventos cardiovasculares recorrentes	≥ 130 mg/dL
ESC	Doença cardiovascular clínica: exemplo Síndrome Coronária Aguda	≥ 140 mg/dL
	Doença cardiovascular clínica + 1 dos seguintes: - Dislipidemia familiar; - Diabetes com Lesão Órgão-Alvo ou um fator de risco elevado; - Doença cardiovascular grave ou extensa; - Rápida progressão de doença cardiovascular como recorrência da Síndrome Coronária Aguda ou Acidente Vascular Cerebral Isquémico recorrente, nos primeiros 5 anos após o evento anterior	≥ 100 mg/dL

Legenda: NICE: Instituto Nacional de Cuidados e Excelência; ESC: Sociedade Europeia de Cardiologia

Em suma, as condições de utilização do evolocumab tem por base obter o máximo benefício do medicamento, aplicando apenas aos doentes de máximo risco, por se tratar de um medicamento com uma elevada relação custo/benefício. Este medicamento vai diminuir significativamente a concentração de colesterol circulante, sob a forma de LDL, diminuindo o risco de ocorrer um evento cardiovascular e previne o agravamento de certas doenças cardiovasculares como a aterosclerose.

Atividade 2: Reconciliação da Medicação

Esta atividade surge no decorrer de uma atividade farmacêutica, a reconciliação da medicação. Esta atividade é realizada diariamente, devido a alterações nas prescrições médicas dos doentes após a sua admissão. Com o progresso do estágio, a minha monitora de estágio sugeriu-me realizar esta atividade, com o objetivo de eu desenvolver as minhas competências enquanto farmacêutico, tendo especial atenção às possíveis discrepâncias que possam ocorrer entre prescrições, comunicando-as sempre que ocorrem.

A reconciliação da medicação é um processo de análise da medicação do doente, sempre que ocorra alguma alteração na sua medicação, com o intuito de evitar e detetar discrepâncias, designadamente, omissões, duplicações ou doses inadequadas na medicação. Este processo contribui para a prevenção de incidentes relacionados com a medicação, aumentando a segurança do doente (6).

As discrepâncias são as diferenças encontradas entre a medicação habitual do doente e a medicação estabelecida na prestação de cuidados de saúde, bem como na sua transição entre estes. Estas discrepâncias são intencionais, quando há uma justificação clínica ou fundamentação de suporte a apoiar esta alteração e não intencionais, quando não apresentam qualquer fundamento, constituindo erros de medicação, devendo ser prontamente corrigidos (6).

Tabela 3: Classificação dos erros de medicação

Tipo de erro	Definição
Erro de omissão do fármaco	- Omissão de um ou mais fármacos por parte do médico, sem justificação;
Erro da dose inadequada	- Administração da dose superior ou inferior do fármaco;
Erro de omissão da dose do fármaco	- Omissão da dose de um ou mais fármacos na prescrição;
Erro da duplicação do fármaco	- Prescrição do fármaco em duplicado para o mesmo doente;
Outros erros de medicação	- Qualquer erro que não pertença a nenhuma das opções anteriores;

Na realização desta atividade, eu tenho especial atenção com indivíduos com idade igual ou superior aos 65 anos, pelo facto de estes já apresentarem um maior número de patologias, sendo consequência disto, um maior número e diversidade de substâncias ativas utilizadas para o seu tratamento, sendo consequência disto, uma maior probabilidade de haver discrepâncias e de incidentes nesta população.

Após a realização da reconciliação da medicação, eu documentava as discrepâncias não intencionais ocorridas, sendo estas apenas referentes aos doentes pertencentes ao bloco de internamento do serviço de Cirurgia Geral e de Ortopedia com idades iguais ou superiores aos 65 anos, devido ao maior fluxo de doentes e de maior número de alterações e ajustes na medicação. Esta atividade tem o intuito de elaborar e implementar um plano de eliminação destes erros, melhorando os cuidados de saúde prestados neste hospital.

Nesta atividade, eu analiso a prescrição feita pelo médico, que vai sofrendo alteração ao longo do período de internamento, sendo a partir desta que eu avalio as discrepâncias existentes. Alguns exemplos das discrepâncias justificadas são a suspensão de substâncias ativas, aquando de uma cirurgia programada como é o caso do dabigatrano, cuja recomendação para o período de interrupção do dabigatrano varia entre 1 e 4 dias, consoante o risco de hemorragia associado à cirurgia, a função renal, medida pela clearance de creatinina nas unidades de mg/minuto, que o doente apresenta na data próxima à cirurgia (7).

No final de cada mês do meu estágio, eu procedi ao tratamento dos dados gerados pela atividade, de modo a representar os resultados obtidos através de um gráfico circular, no qual eu destaco quais os erros de medicação ocorridos mais prevalentes.

Em suma, esta atividade reflete a importância do trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos hospitalares e o seu papel na garantia da segurança do doente. Esta segurança deve ser promovida através do diálogo entre os diferentes profissionais de saúde, em que cabe ao farmacêutico dialogar com os médicos, acerca erros de medicação detetados, construindo e implementando um método para a redução dos mesmos.

Atividade 3: Centro de Informação do Medicamento - Empagliflozina

Com o passar do tempo, as ciências farmacêuticas foram evoluindo, descobrindo novas substâncias ativas, levando à introdução de novos medicamentos no mercado. Com o aumento do número de substâncias ativas e a diversidade das suas ações farmacológicas, surge a necessidade de criar centros de informação sobre os medicamentos para armazenar informações acerca dos medicamentos, proporcionando uma base de apoio científico aos diversos profissionais de saúde, que tivessem dúvidas acerca de determinado medicamento ou substância ativa. O hospital tem um centro de informação do medicamento interno, sendo este redigido e tutelado pelos serviços farmacêutico. Com a introdução de uma nova substância ativa na terapêutica, a empagliflozina, eu fui desafiado a elaborar um documento com as suas informações mais relevantes.

Antes de iniciar a pesquisa da informação, eu consultei o centro de informação do medicamento para saber quais as informações a constar neste, além de perceber como este é estruturado, com o objetivo de obter um documento semelhante aos presentes no centro de informação e com a maior celeridade possível.

Para a elaboração do documento, a empagliflozina foi considerada na sua dosagem terapêutica mais baixa de 10 mg e apenas com a indicação terapêutica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, sendo o conteúdo presente no documento exposto no anexo 1 (8).

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível seletivo do recetor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT 2), de elevada potência. A empagliflozina é cerca de 5000 vezes mais seletiva para os recetores do SGLT 2 em relação aos recetores do SGLT 1. A empagliflozina não afeta a absorção e o transporte de glicose pelos diversos tecidos, uma vez que os recetores do SGLT 2 encontra-se em abundância no rim e em quantidades pequenas ou não existentes em outros tecidos. Enquanto, os recetores do SGLT 1 são os principais transportadores responsáveis pela absorção de glicose no intestino (8).

A empagliflozina diminui a reabsorção de glicose pelo rim, sendo esta excretada na urina, reduzindo os níveis de glicose no sangue. Esta ação é dependente da quantidade de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular, sendo independente da ação e secreção de insulina, daí a probabilidade da empagliflozina induzir a hipoglicemia ser reduzida. A empagliflozina induz a glicosúria e melhora a função das células β do pâncreas, bem como a sensibilidade à insulina. Além disso, como há uma maior excreção de glicose, há a indução do fenómeno de osmose, o que conduz a um aumento moderado da diurese e da natriurese. Este aumento da diurese e da natriurese leva à redução do volume plasmático e melhoramento da função circulatória, no caso de pessoa com hipertensão ou insuficiência cardíaca (8, 9).

Outros efeitos benéficos da sua ação são a perda de peso, a diminuição da tensão arterial, do tecido adiposo, do esforço do coração e do ácido úrico no sangue, para além de preservar a função renal. Para além disso, a empagliflozina tem propriedades protetoras no coração e no rim (9).

A empagliflozina não apresenta interações medicamentosas relevantes. Apesar disso, não é recomendado o uso concomitante da empagliflozina com as tiazidas ou outros diuréticos da ansa de Henle, por aumentar o risco de hipotensão e de desidratação, bem como no seu uso concomitante com insulina e secretagogos da insulina como as sulfonilureias pode aumentar o risco de hipoglicemia (9).

Em suma, esta atividade reflete a papel do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, uma vez que cabe ao farmacêutico informar e esclarecer as pessoas sobre dúvidas quanto ao uso do medicamento, promovendo sempre o uso racional, informado e seguro.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária foi realizado na farmácia A Minha Farmácia, localizada no conselho de Barcelos, desde o dia 12 de junho até ao dia 13 de outubro.

No decurso deste período de 4 meses, eu fui orientado pela Dra. Daniela Leite, bem como acompanhado pela equipa da farmácia A Minha Farmácia. A farmácia A Minha Farmácia tem uma equipa constituída por farmacêuticos e técnicos de farmácia, que se mostraram foram muito acolhedores, prestáveis e zelosos comigo em todos os momentos do meu estágio.

Na farmácia A Minha Farmácia são utilizados os sistemas operativos, Sifarma® 2000 e Sifarma®MA, ambos desenvolvidos e atualizados pela Glintt®. Além disso, a farmácia tem um robô farmacêutico, que auxilia e facilita a dispensa de medicamentos no atendimento.

A Minha Farmácia encontra-se situada perto de um hospital e junto a diversos estabelecimentos de comércio e espaços residenciais. A farmácia encontra-se aberta de segunda à sexta, das 9h às 21h30 e aos sábados, das 9h às 19h. Além disso, de 10 em 10 dias consecutivos, tem a missão de ser a farmácia de serviço, estando aberta 24 horas, no conselho de Barcelos.

Os serviços prestados na farmácia vão além da dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de saúde, incluindo a medição da pressão arterial, de parâmetros bioquímicos como a glicémia, o colesterol total, os triglicerídeos, entre outros. Para além disso, é feito consultas de nutrição, de podologia e cosmetologia com especialistas nestas diferentes áreas, bem como é realizado outras atividades como workshops sobre assuntos ligados à saúde.

2- Cronograma e sua explicação

O meu estágio teve início no dia 12 de junho, sendo que após a minha apresentação a todos os membros da farmácia e introdução ao espaço, eu fui encaminhado para as atividades, que eu iria desenvolver no decorrer do meu estágio, sendo estas apresentadas e resumidas pela tabela 4.

Tabela 4: Cronograma das atividades desenvolvidas na farmácia A Minha Farmácia

Atividade	junho	julho	agosto	setembro	outubro
Utilização do sistema informático					
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e reposição de stocks					
Atendimento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Determinação de parâmetros bioquímicos					
Preparação de medicamentos manipulados					
Preparação da vacina contra o COVID-19 (apenas visualização)					
Medição da pressão arterial					

Legenda:

Não realizei esta atividade	
Observei ou realizei esta atividade sob supervisão	
Realizei a atividade autonomamente	

No estágio em farmácia comunitária, eu comecei por realizar a receção e conferência de encomendas, bem como no seu armazenamento e reposição. A reposição e armazenamento seguem a regra do produto com menor prazo de validade é o primeiro a sair, ficando este produto sempre à frente dos outros. Com esta atividade de rotina, eu fiquei a conhecer melhor o espaço da farmácia, o que me facilitou muito a vida, quando eu comecei a fazer atendimento ao público.

Com o progredir do tempo de permanência na farmácia, eu comecei a presenciar os atendimentos ao público, observando a dispensa de medicamentos e de produtos de saúde, esclarecendo as minhas dúvidas e questões, que iam surgindo, com os membros da farmácia. Durante este período, eu tive a oportunidade de primeiro observar e depois realizei uma vez sob supervisão, a medição do colesterol total, mas a falta de adesão das pessoas a estas medições, fez com que esta oportunidade fosse a única no período de estágio. Contudo, eu fazia com alguma regularidade a medição da pressão arterial. Esta medição era rápida, por isso as pessoas aderiam mais a esta proposta.

Na realização do atendimento ao público, eu fui confrontado com diversas situações, muitas das quais, eu não hesitei a pedir a ajuda e conselhos às farmacêuticas, que me acompanhavam no atendimento, sendo que com o passar do tempo, eu começo a fazer o atendimento sozinho, nunca esquecendo os conselhos dados, por toda a equipa da farmácia e o apoio incondicional que eles me deram sempre que precisei.

A farmácia ocasionalmente realiza medicamentos manipulados, tendo eu tido a oportunidade de realizar medicamentos manipulados, sempre com supervisão devido à dupla verificação na preparação destes medicamentos.

Além destas atividades, a farmácia tinha um site de venda on-line, onde eu pode satisfazer alguns dos pedidos feitos.

Como o meu período de estágio abrangeu o início da vacinação contra a gripe e o COVID-19, eu pode observar, com os devidos cuidados, a preparação das vacinas do COVID-19, bem como a sua administração.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Dermatite Atópica: O que é e os cuidados a ter com a pele

Durante um dos atendimentos iniciais, enquanto eu ainda estava apenas a observar os atendimentos, surgiu um caso provável de dermatite atópica numa bebé, sendo que esta situação me motivou a estudar melhor esta situação.

A dermatite atópica ou eczema atópico é uma doença inflamatória crónica da pele, cujos sintomas caraterísticos são o aparecimento de vermelhidão, prurido, edema, xerose e crostas na pele, na parte do corpo afetada, que pode evoluir para fissuras, lesões descamativas e exsudados, em casos mais graves. Nos bebés até cerca de 1 ano de vida, a zona afetada pode ser a cara ou tronco, em que na cara, as bochechas são as mais afetadas, enquanto crianças e adolescentes tende a aparecer nas dobras cutâneas dos braços e pernas, isto é, por trás do joelho e na frente do cotovelo, bem como atrás das orelhas e do pescoço, sendo nos adultos mais comum o seu aparecimento nas mãos, além das dobras cutâneas. (10)

A prevalência de dermatite atópica é estimada em 15 e 20% nas crianças e de 1 a 3% nos adultos mundialmente, sendo a incidência da mesma aumentou cerca de 2 a 3 vezes durante as últimas décadas, nos países mais desenvolvidos. (11)



O aparecimento de dermatite atópica durante os primeiros anos de vida de uma criança pode ser indicativo do início da “marcha atópica”, que pressupõe o desenvolvimento de outras doenças alérgicas como a asma e/ou rinite alérgica, mais tarde na sua vida.

Figura 1: Representação gráfica da “Marcha Atópica” (5)

A dermatite atópica é atribuída a fatores genéticos e ambientais. Quanto aos fatores genéticos, a descoberta do gene FLG e das suas variações não funcionais estão fortemente associados ao desenvolvimento da dermatite atópica, uma vez que ele codifica para a filagrina. Ela desempenha a função de gerar metabolitos intracelulares, que ajudam na hidratação do estrato córneo e regularizam o pH da pele, bem como é necessária à formação dos corneócitos. Com isto, a pele fica mais exposta aos fatores ambientais, como os alérgenos, sendo o exemplo do pólen, agentes irritantes como os gases da poluição e o cloro da piscina, e as bactérias, que colonizam a nossa pele (10, 11).

Perante estes fatores externos, o nosso sistema imunológico vai reagir numa primeira fase, ativando os linfócitos T auxiliares do tipo 2, sendo estes responsáveis pela resposta inflamatória numa fase aguda. Esta fase é caracterizada pela presença das interleucinas 4 e 13. Pensa-se que sejam estas citocinas, as responsáveis pela promoção da produção da imunoglobulina E e consequente sensibilização para o alérgeno. Com a evolução da resposta inflamatória para a fase crónica, os linfócitos T auxiliares do tipo 1 assumem o controlo, passando as interleucinas 5 e 12, bem como o interferão gama, ser mais abundantes, decorrendo nesta fase, a apresentação dos antígenos aos linfócitos T auxiliares do tipo 1 para criação de linfócitos T de memória (12).

Perante a situação de uma pessoa com suspeita de dermatite atópica, eu avalio a suspeita mediante certos critérios como, há quando tempo começaram os sintomas, a área afetada e a idade da pessoa. Com isto em mente, se os sintomas começaram há 1 ou 2 dias, eu recomendo um creme emoliente adequado à pele atópica para atenuar os sintomas associados à pele atópica. Os cremes emolientes podem ter água, para hidratar rapidamente a pele, componentes humectantes como a glicerina, para ajudar a pele a fixar a água e componentes lipofílicos, como a parafina, que impede a perda de água por evaporação, formando uma barreira isoladora no local de aplicação. No caso de os sintomas persistirem mais do que 5 a 7 dias, eu devo encaminhar a pessoa para ser vista pelo médico, não interrompendo o uso diário e frequente do creme emoliente.

Alguns dos cuidados a aconselhar a uma pessoa com a pele atópica são tomar um duche com água morna e de curta duração, evitar o uso de roupas sintéticas, substituindo por roupas de algodão, pelo menos na roupa em contacto direto com o corpo, evitar o contacto direto com agentes irritantes presentes nos produtos de higiene e limpeza, evitar ambientes secos, com temperaturas elevadas e variações de temperatura bruscas e hidratar a pele com frequência, utilizando produtos destinados á pele atópica se possível (10).

Para concluir, esta atividade levou-me a conhecer mais acerca da pele atópica e das suas manifestações cutâneas, bem como medidas preventivas quanto ao aparecimento da pele atópica. Além disso, eu fiquei a saber mais acerca do seu tratamento e de como posso ajudar e encaminhar a pessoa para uma resolução rápida desta situação.

Atividade 2: Arando Vermelho e o seu contributo na prevenção de infeções urinárias

Dentro dos diversos suplementos na Farmácia, eu fiquei curioso acerca da recomendação de suplementos com arando vermelho, na prevenção de infeções urinárias, bem como o seu uso no tratamento das infeções urinárias como adjuvante ao uso dos antibióticos. Esta curiosidade levou-me a investigar, quais os benefícios inerentes a esta suplementação, verificando a sua eficácia e impacto na saúde da população.

O arando vermelho é o fruto da planta do género *Vaccinium*. Este pequeno fruto contém diversos compostos com poder antioxidante, como os flavonoides, ácidos fenólicos, entre outros compostos, para além de conter vitaminas e minerais, sendo um excelente suplemento para a nossa saúde. Como o arando vermelho pode ser consumido, sob forma de fruto, é importante referir que, existem diferentes espécies selvagens como *Vaccinium macrocarpon*, natural da América do Norte, e o *Vaccinium oxycoccus*, natural da Europa. Como se trata de espécies diferentes, a variabilidade na quantidade dos compostos encontrados é maior, para além do modo de cultivo e o estado de maturação da sua colheita também contribuírem para a esta variabilidade dentro da mesma espécie (13).

As infeções urinárias afetam mais as mulheres do que os homens, devido em parte ao tamanho da uretra, em que, anatomicamente, a uretra feminina é mais curta do que a uretra masculina, significativamente, além de outros fatores subjacentes, como as alterações hormonais ocorridas na mulher ao longo da sua vida, conduzindo a que, cerca de 12% dos homens e 50% das mulheres, vão ter uma infeção urinária durante a sua vida, para além da probabilidade de esta recorrer é de 40%, um prazo de 6 meses. Esta suscetibilidade vai aumentando com a idade, entre as quais cerca de 20% a 30% destas mulheres tem mais do que uma infeção urinária na vida. Outras populações mais suscetíveis são crianças, idosos, grávidas, pessoas algaliadas ou com problemas de saúde como a bexiga neurogénica (14).

O principal fator para os microrganismos infetarem o trato urinário é a sua capacidade de aderência ao epitélio, sendo que esta aderência é devida às fímbrias presentes na sua parede celular. As fímbrias do tipo 1 ou do tipo S tem capacidade de se ligar α -D-Manose, presente em grande parte das células do epitélio urinário, enquanto as fímbrias do tipo P ou tipo Afa não tem essa capacidade. Os tipos de fímbrias mais comuns são as fímbrias do tipo 1 e tipo P, sendo geralmente, as bactérias expressando fímbrias do tipo 1, responsáveis por cistites e as bactérias com fímbrias do tipo P, responsáveis por pielonefrites. As bactérias com fímbrias do tipo 1 ligam-se à uroplaquina, presente na membrana das células epiteliais do trato urinário, sendo esta glicoproteína rica em manose, contudo esta capacidade torna a sensível à proteína Tamm-Horsfall, também rica em manose, produzida pelo sistema imunitário e diminuindo assim sua capacidade de aderência ao epitélio (14).

Dentro dos diversos compostos contidos no arando vermelho, pensa-se que são as proantocianidinas do tipo A, as responsáveis pela ação antiaderente nas bactérias, mas estas apresentam baixa absorção intestinal, para além de serem extensamente metabolizadas pela microbiota intestinal, dando origem a metabolitos como os flavonoides e ácidos fenólicos, sendo os possíveis responsáveis pela sua atividade antiaderente constatada, devido a apresentarem uma maior absorção intestinal, uma vez que as concentrações encontradas na urina são muito inferiores às concentrações utilizadas em testes in vitro, para as quais foram provadas a sua atividade antiaderente nas bactérias. Dentro dos metabolitos originados, o ácido hipúrico, o ácido α -hidroxihipúrico, o ácido 3,4-dihidroxifenilacético e o ácido 3-sulfato dihidrocafeico demonstraram inibir a aderência das bactérias, em concentrações próximas das encontradas fisiologicamente. Para além disto, existem compostos que estimulam a produção da proteína Tamm-Horsfall, contribuindo para uma maior eficácia na prevenção das infeções urinárias (14).

As bactérias do trato intestinal são as grandes causadoras de infeções urinárias, principalmente nas mulheres, devido à sua proximidade anatómica entre o ânus e a vulva. Esta proximidade pode levar à colonização deste órgão, por parte das bactérias comensais intestinais, evoluindo a partir daí, a colonização do trato urinário, como a evolução para uma infeção urinária (14).

Para além disto, os compostos presentes no arando vermelho demonstram capacidade de modular a microbiota intestinal de tal modo, que pode prevenir a disbiose intestinal. Com isto, permite estabilizar a nossa flora intestinal e sabendo que esta é o reservatório de grande parte das bactérias causadoras de infeções urinárias, permite-nos evitar de certo modo a recorrência destas infeções (14).

Os resultados obtidos através dos diversos estudos realizados são contraditórios, devido em parte à diferentes métodos de estudo e utilização de quantidades e formas diferentes de utilização do arando vermelho. Contudo, a meta-análise realizada por Xia JY et al. demonstra uma diminuição em cerca de 30% das infeções urinárias com a suplementação de arando vermelho, em populações suscetíveis, sendo estas populações são crianças, mulheres ou pessoas a usar algália por períodos extensos de tempo. Para além disso, o sumo de arando vermelho demonstra uma redução do risco relativo em 35% em relação à sua versão em comprimidos ou cápsulas (15).

Em suma, os compostos presentes no arando vermelho e os seus metabolitos demonstram atividade antiaderente face às bactérias, que causam infeção urinária, nos seus ensaios in vitro, contudo, na minha opinião, a sua eficácia na prática clínica não é satisfatória, sendo esta suplementação indicada para as populações mais suscetíveis, onde o risco-benefício desta suplementação é compensado.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Os benefícios do *Ginkgo biloba* na Doença de Alzheimer

1. Introdução

No decorrer do meu estágio curricular na Farmácia A Minha Farmácia, no momento em que, eu comecei a realizar atendimento ao balcão e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, deparei-me com algumas prescrições contendo suplementos à base de plantas.

Dentro dos suplementos mais prescritos, os suplementos à base de *Ginkgo biloba* são um dos suplementos, que se destaca. O *Ginkgo biloba* é aconselhado, em situações em que a pessoa apresenta de ligeiras perdas de memória e alguma da fadiga mental, sendo estes sintomas associados ao défice cognitivo associado à idade, o que muita das vezes, antecede a demência.

A demência engloba um conjunto de doenças, sendo estas caracterizada pelo declínio gradual e contínuo das nossas funções cognitivas e motoras. As demências afetam cerca de 7% da nossa população mundial, acima dos 65 anos. Com o avançar da progressão da demência, a sua sintomatologia vai afetar, significativamente, a qualidade de vida dos doentes e seus cuidadores, uma vez que as pessoas ficam numa fase avançada da demência, ficam completamente dependentes de outras pessoas para cuidar delas (22).

A doença de Alzheimer é a mais comum das demências, sendo esta doença devida a causas neurodegenerativas. A sua prevalência situa-se entre 5 e 6% na população, acima dos 65 anos e cerca de 30%, na população acima dos 85 anos (22).

O *Ginkgo biloba* tem sido estudado no tratamento de diversas doenças, que vão aparecendo com o aumento da nossa idade como a hipertensão e a demência, além de doenças como o glaucoma, a diabetes, a disfunção sexual, entre outras.

Atualmente, o *Ginkgo biloba* está aprovado como medicamento, com indicações para a melhoria da deficiência cognitiva e da qualidade de vida na demência ligeira (21). Contudo, o meu foco é a doença de Alzheimer, em que eu pretendo informar-me mais acerca dos efeitos benéficos do *Ginkgo biloba* e das suas possíveis ações terapêuticas no seu tratamento, além de aprender mais acerca desta doença.

2. Origem e História

O *Ginkgo biloba* L. é uma das espécies de árvore viva mais antigas do mundo, encontrada no estado natural na China, sendo cultivada por todo o mundo como uma árvore ornamental. As suas folhas e sementes eram usadas na prática de medicina tradicional chinesa há mais de 1000 anos. Na medicina tradicional chinesa, as sementes são usadas para tratar a tosse, asma, infecções parasitárias intestinais, entre outras, para além de serem utilizadas na alimentação, após cozinhadas. Enquanto, as folhas são utilizadas no tratamento de perdas de memória, distúrbios cognitivos, trombozes, doença cardíaca isquémica, entre outras. O Ginkgo começou a ser utilizado no continente europeu após 1960, com o começo da extração dos compostos ativos das folhas secas do Ginkgo e obtenção dos seus extratos (19, 26).

3. O Extrato das folhas secas de *Ginkgo biloba*

A empresa Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals desenvolveu com sucesso, um método de extração dos compostos presentes nas folhas secas do *Ginkgo Biloba*, originando extratos concentrados e estáveis, sendo disponíveis no mercado, a partir do início dos anos de 1990. Perante isto, foi padronizado o EGb 761, contendo 6% de terpenos, 24% de heterósidos de flavonóides, sendo os terpenos e os flavonoides, os compostos responsáveis pela atividade terapêutica do *Ginkgo Biloba*. Dentro dos 6% de terpenos, 2.8-3.4% são ginkgolidos A, B e C e 2,6-3.2% é bilobalido e dos 24% de heterósidos flavonoides, sendo os principais a quercetina, o kaempferol e a isohamnetina. Para além destes, o EGb contém glucose, ramnose, ácidos orgânicos, ácido D-glucárico e ácidos ginkgólicos (20).

4. Atividades terapêuticas atribuídas ao Extrato de *Ginkgo biloba*

No Extrato seco de *Ginkgo biloba*, o ginkgolido B tem ação como antagonista do fator de ativação das plaquetas, diminuindo a agregação plaquetária, além de ter propriedades anti-inflamatórias, devido à inibição das citocinas, interleucinas 5 e 13, produzidas na inflamação conduzida pelos linfócitos T auxiliares do tipo 2, enquanto os flavonoides funcionam como antioxidantes e agentes quelantes, devido aos grupos fenólicos (16, 26).

O EGb tem obtido efeitos positivos no melhoramento da memória. Ele diminui alguns dos sintomas associados às demências. Ele pode ser usado no tratamento da depressão e ansiedade, como adjuvante na terapêutica, por funcionar com um inibidor reversível das enzimas, monoamina oxidase A e B. Além disto, ele aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, ajudando a reduzir a fadiga mental e inatenção (16, 26).

O EGb demonstrou proteger os neurónios contra uma serie de agentes tóxicos e condições adversas. Estudos *in vitro* demonstram que, o EGb protegeu os neurónios contra a morte incitada pelo peróxido de hidrogénio, hipoxia, β -amiloide, óxido nítrico, entre outros. Estudos *in vivo* foi demonstrada esta proteção através de modelos animais em situações de hipoxia, stress induzido pelo calor ou frio e com doenças como a esclerose lateral amiotrófica. Através destes estudos, o EGb demonstrou modular a transcrição dos genes associados há regulação do stress oxidativo, podendo aumentar a tolerância das células a este tipo de stress, além da sua atividade antioxidante desempenhar um papel importante nesta proteção (16).

5. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer começa por se manifestar através de sintomas caraterísticos de um défice cognitivo ligeiro, como ligeiras perdas de memória, repetição de histórias e mudanças no comportamento, como o aumento da irritabilidade, apatia, entre outros. Estes sintomas podem representar o período prodrómico da doença de Alzheimer, uma vez que a acumulação de β -amiloide e emaranhados da proteína tau pode ocorrer, pelo menos há 20 anos antes da manifestação dos sintomas (22).

6. Sintomas

Não existem sinais e sintomas específicos da doença de Alzheimer, sendo todos estes associados à demência. Com isto, alguns dos sinais e sintomas são a perda de memória, que afeta a nossa atividade diária, em que por exemplo, há o esquecimento dos nossos compromissos, dificuldade em realizar as tarefas diárias ou deixá-las incompletas, problemas na nossa linguagem, a nossa capacidade de tomada de decisão e de percepção está diminuída, pode ocorrer alterações da personalidade e de humor de modo repentino, perda da noção de tempo e espaço e dificuldade na compreensão de conhecimentos básicos, como o significado dos números e letras (28).

7. Fatores Genéticos

A doença de Alzheimer pode ser herdada pelos pais, em que sua transmissão é de acordo com a genética mendeliana, representando menos de 1% das pessoas com esta doença, atualmente. As mutações ocorridas nos genes que codificam a proteína precursora amiloide, a presenilina 1 e 2 são os principais fatores genéticos na doença de Alzheimer. Algumas das mutações no gene codificante da presenilina 1 são responsáveis pelo aparecimento da doença de Alzheimer, de forma mais precoce. Além disto, a presença do alelo $\epsilon 4$ no gene APOE constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doença de Alzheimer, aparecendo em cerca de 40% dos doentes com doença de Alzheimer, sendo associado ao início da doença numa idade mais precoce. Contudo, a presença desta mutação sozinha não conduz à doença, mas sim acelera o seu processo, uma vez que, os doentes com este tipo de gene tem um aumento da deposição de β -amiloide e dos seus efeitos adversos sobre a memória e capacidade de execução. (24, 25)

8. Fisiopatologia

A doença de Alzheimer é caracterizada histologicamente, pelo acumular de placas β -amiloides no espaço extracelular e emaranhados de neurofibrilares, compostos por proteínas tau hiperfosforiladas associadas aos microtúbulos, no espaço intracelular.

Na ausência da doença de Alzheimer, a proteína precursora do amiloide, que é uma proteína integral da membrana plasmática, é clivada pelas α -secretases e γ -secretases, de forma a originar fibrilas solúveis de amiloide, sendo esta a forma normal e regulada de processamento da proteína precursora do amiloide. Contudo, a sua patogênese tem início, quando a proteína precursora do amiloide é clivada pelas β -secretases e γ -secretases, originando fibrilas insolúveis de β -amiloide. Estas fibrilas vão ligar-se entre si, formando oligômeros, que se difundem para as fendas sinápticas, interferindo na sinalização sináptica. Consequentemente, estes vão continuar a ligar entre si até dar origem às placas β -amiloides. Estas placas β -amiloides vão bloquear canais iónicos, alterar a homeostasia do cálcio, aumentar o stress oxidativo das mitocôndrias e diminuir o metabolismo energético e a regulação dos níveis de glucose, conduzindo o neurónio à sua apoptose.

Além disto, as placas β -amiloides ativam quinases como a glicogénio sintetase quinase 3 e a quinase dependente da ciclina 5. Estas quinases são responsáveis pela hiperfosforilação da proteína tau. A proteína tau tem uma parte do seu domínio ligada aos microtúbulos, uma vez que a sua função passa por estabilizar os microtúbulos e formar pontes de ligação entre estes. Posto isto, com a ativação das quinases, por parte das placas β -amiloides, proteína tau vai ser hiperfosforilada e agregar-se entre si, originando a emaranhados de neurofibrilares insolúveis. A formação destes emaranhados neurofibrilares insolúveis tem como consequência, a diminuição e perda da comunicação entre neurónios e de processamento do sinal, o que vai conduzir à apoptose dos neurónios. Como ambos os fatores descritos promovem a morte de neurónios por apoptose, há um recrutamento das microglias para o local, dando início à resposta inflamatória. As microglias são capazes de destruir tanto os emaranhados neurofibrilares insolúveis de proteínas tau, como as placas β -amiloides, contudo devido à elevada atividade das quinases, essas funções ficam comprometidas, originando mais danos nos nossos neurónios (24).

9. Benefícios do *Ginkgo biloba*

Vários estudos demonstraram que o EGb protege contra a neurotoxicidade induzida pelas placas β -amiloides, como o aumento do stress oxidativo, a disfuncionalidade das mitocôndrias e a quebra da homeostasia de metais, como o ferro, o cobre e zinco, que além de contribuírem para o aumento das espécies reativas de oxigênio, ajudam na formação das placas β -amiloides.

Esta proteção do EGb é devida à sua ação antioxidante, conferida pelos flavonoides e também pela sua capacidade de serem agentes quelantes para metais, impedindo o seu contributo para a formação de novas placas β -amiloides.

Além desta neuroproteção, tem sido relatado que o EGb inibir a produção de β -amiloide, devido a reduzir os níveis de colesterol circulante livre e intracelular, tendo influência sobre o processamento da proteína precursora do amiloide, o que vai levar à redução da síntese de β -amiloide, sendo que estas evidências precisam de ser mais investigadas.

Além disto, o EGb pode interferir na formação de oligômeros de β -amiloide, ajudado na sua metabolização por clivagem proteolítica. O EGb tem capacidade de modular a expressão genética, aumentando a formação de transtirretina, que por sua vez, vai ligar-se aos monômeros de β -amiloide, prevenindo a sua agregação.

Para além disso, os compostos flavonoides, bilobalido e o ginkgólido J, presentes no EGb, apresentam atividade antiagregante sobre o β -amiloide. O EGb tem capacidades de regular a fosforilação oxidativa mitocondrial contra o stress oxidativo provocado pelo acumular das placas β -amiloides, reduzindo a sua toxicidade. Para concluir, todas estas atividades apenas contribuírem para o retardar esta doença neurodegenerativa, não possuindo capacidades curativas (16).

O EGb demonstrou através de diversos estudos, melhorar os sintomas associados aos estados de demência, nos seus estados mais avançados. Dentro destes sintomas, o EGb mostrou melhorar sintomas como agitação, depressão, ansiedade, apatia, irritabilidade, comportamento motor anormal, apetite e sono, contudo não teve grande efeito sobre os sintomas de alucinações, euforia e ilusões. Estes comportamentos para além de tirar qualidade de vida à pessoa doente, também tornam a vida dos seus cuidadores mais difícil, levando a estes cuidadores também a desenvolver problemas de saúde como depressão e ansiedade (17).

10. Interações medicamentosas

O EGb pode ter interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteroides, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e agentes anti trombóticos devido ao aumento da possibilidade de hemorragia (21, 26).

Apesar dos estudos realizados com medicamentos contendo varfarina não demonstrarem nenhuma interação entre esta e os medicamentos com EGb, é recomendado uma monitorização atenta, quando se inicia e altera a dose do EGb, bem como ao interromper ou substituir a medicação com EGb (21 ,26).

O EGb induz o citocromo P450, mais especificamente as enzimas CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 de modo significativo, levando ao aconselhamento do uso não concomitante de fármacos, que sejam substratos destas enzimas, como o omeprazol e o efavirenz, uma vez que a sua ação farmacológica vai ser diminuída, devida às suas concentrações plasmáticas serem diminuídas pela sua metabolização (19, 21).

Além disto, estudos demonstraram que o EGb pode inibir a glicoproteína P a nível intestinal, tendo influência sobre fármacos como o etexilato de dabigatran, que vai ser significativamente afetado, podendo ocorrer uma maior exposição aos seus efeitos farmacológicos, recomendando-se precaução na associação de EGb e o dabigatran (19, 21).

Num estudo de interação entre o *Ginkgo biloba* e a nifedipina verificou-se um aumento da concentração máxima plasmática da nifedipina, podendo este aumento ser de até 100%, resultando no aumento de efeitos secundários como as tonturas e episódios de afrontamentos (21).

11. Toxicidade do *Ginkgo biloba*

As sementes e as folhas do *Ginkgo biloba* são as partes da planta, que podem ser usadas como suplemento. As sementes tem uma quantidade apreciável de ginkgotoxina de cerca de 80 µg por semente, sendo esta toxina resistente ao calor. A sua toxicidade em humanos ainda não foi estabelecida, contudo existem 4 casos registados, em que foi possível a análise dos níveis de ginkgotoxina no sangue, após as convulsões, em que as suas concentrações foram entre 90 e 484 ng/mL (29).

A quantidade desta toxina no EGb está fora do limite inferior de detecção, que é de cerca de 9 ppm, contudo não é de menosprezar a possibilidade de ocorrer contaminações nos suplementos (19).

12. Alertas

O EGb está contraindicado na gravidez e não foi prontamente estudado na amamentação, por isso não deve ser recomendada a sua utilização, bem como deve ser recomendada a sua interrupção, se a pessoa estiver nesta situação, devido à falta de estudos nesta população (21).

Além disto, como a venda de suplementos é livre, estes podem ser vendidos quer em locais físicos como uma farmácia ou na internet, em que a variedade de produtos é maior, sendo consequência disto, um menor controlo das autoridades qualidade sobre estes produtos e uma maior probabilidade de as pessoas adquirirem um produto falsificado ou tóxico, levando a problemas maiores.

13. Conclusão

Em suma, o EGb apresenta diversos benefícios para a doença de Alzheimer, como o melhoramento e controlo dos sintomas mais comuns, bem como o contributo para o retardar da patogênese, mas ainda não obteve resultados significativos em humanos, que corroborem estes benefícios provados pelos diversos estudos realizados quer *in vitro*, quer *in vivo*. Perante estas informações, eu concluo que, ainda é cedo para tirar conclusões sobre uma possível recomendação do EGb, como uma opção terapêutica no tratamento da doença de Alzheimer, uma vez que a ciência ainda tem, que clarificar mais acerca do seu mecanismo de ação e comprovar através de ensaios clínicos, o seu benefício no tratamento da doença de Alzheimer.

Tema 2 – As Benzodiazepinas e a Descontinuação da sua Dependência

1. Introdução

Durante o período de estágio na Farmácia A Minha Farmácia, aquando do atendimento ao balcão para dispensa de medicamentos e aconselhamento acerca de produtos de saúde, eu constato que, para determinados casos, as benzodiazepinas eram prescritas por longos períodos de tempo ou de forma crónica, o que me motivou a pesquisar sobre as suas repercussões a longo prazo, perceber mais acerca do motivo destas prescrições e ajudar as pessoas que pretendem descontinuar este tipo de medicação, fornecendo a informação necessária na toma desta decisão.

O consumo das benzodiazepinas tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo este consumo acompanhado pela descoberta de mais acerca dos efeitos secundários, consequentes do seu uso a longo prazo, como o desenvolvimento da dependência e tolerância. Este aumento do consumo de benzodiazepinas é fruto de um problema crescente na nossa sociedade, as doenças mentais, como a ansiedade, bem como o aumento da sua dose diária prescrita, consequente do desenvolvimento de tolerância (30, 35). Além disso, a pandemia de COVID-19 veio agravar o problema, uma vez que a ansiedade aumentou em cerca de 25%, segundo a Organização Mundial da Saúde (41).

Num estudo realizado pela Direção de informação e planeamento do Infarmed, com os dados do consumo de benzodiazepinas e seus análogos entre os anos de 2011 e 2015, registou-se que Portugal era o maior consumidor de benzodiazepinas e seus análogos de entre os países do continente europeu que participaram no estudo. Além disso, o estudo mostra que são as mulheres entre os 55 e os 79 anos são a população que toma mais benzodiazepinas e os seus análogos, sendo as benzodiazepinas com ação ansiolítica, as mais prescritas (36).

2. História das Benzodiazepinas

A descoberta da primeira benzodiazepina, o clordiazepóxido, ocorreu em 1955. Esta descoberta foi feita por serendipismo pelo químico Leo Sternbach da Hoffmann-La Roche, sendo que a sua entrada no mercado, só ocorreu em 1960. Com esta descoberta, a empresa Hoffmann-La Roche concentrou os seus esforços em sintetizar e melhorar o composto, surgindo o diazepam. A sua entrada no mercado ocorreu em 1963. Estes fármacos rapidamente conquistaram o mercado, uma vez que apresentavam uma maior segurança que os barbitúricos. Contudo, por volta de 1980, começa-se a denotar os efeitos da dependência e do abuso das benzodiazepinas na sociedade, dividindo a opinião dos médicos e juristas. Com isto, foi desenvolvido esforços para a criação de diretrizes e recomendações acerca da utilização das benzodiazepinas, bem como criação de leis envoltas destas (39).

A descoberta do mecanismo de ação das benzodiazepinas aconteceu mais de 15 anos depois da sua introdução no mercado, em que nessa altura começou-se a associar as atividades farmacológicas características das benzodiazepinas aos recetores do GABA (39).

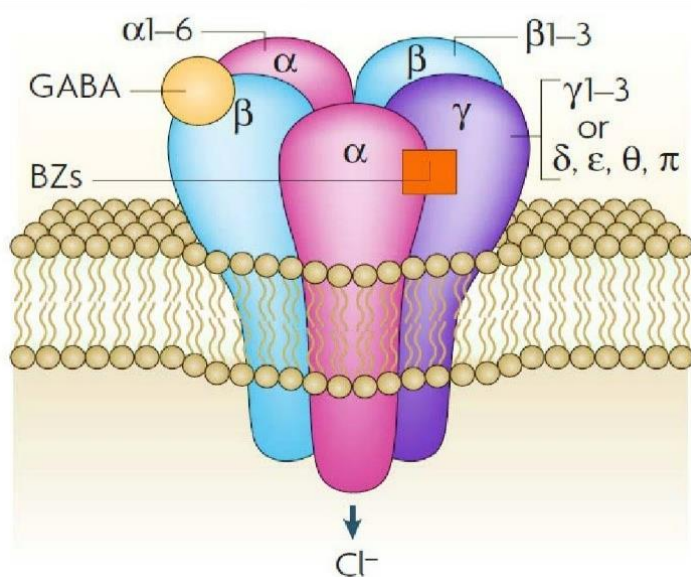
3. Indicações terapêuticas

As benzodiazepinas são uma classe de fármacos com propriedades ansiolíticas, sedativas, anticonvulsionantes, amnésicas e como relaxantes musculares. As benzodiazepinas estão indicadas, principalmente, no tratamento da ansiedade e da insónia. A duração deste tratamento deve ser o mais breve possível, sendo possível ir até 2 a 3 meses, em que neste é incluído, o período de redução gradual da dose. Para além disto, elas podem ser usadas no tratamento da catatonia, como anticonvulsivos e tratar os sintomas de abstinência do álcool e das benzodiazepinas (30, 32, 37).

4. Mecanismo de Ação das Benzodiazepinas

As benzodiazepinas exercem a sua ação farmacológica, através da sua ligação aos recetores do tipo A do ácido γ -aminobutírico (GABA). As benzodiazepinas ligam-se a um local na interface entre subunidade α e γ do GABA tipo A, em grande medida, nos recetores contendo as subunidades α_1 , α_2 , α_3 , α_5 . Estudos demonstraram que a subunidade α_1 dos recetores tipo A do GABA é responsável pela atividade hipnótica e a subunidade α_2 e α_3 são responsáveis pela atividade ansiolítica. A função das benzodiazepinas é aumentar a afinidade destes recetores para o GABA, sendo este, um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Consequentemente, o GABA aumenta a frequência de abertura dos canais iónicos de cloro, o que leva à potenciação dos efeitos inibitórios do GABA sobre o sistema nervoso central (30, 34, 42).

Perante isto, as benzodiazepinas funcionam como moduladores alostéricos positivos, devido a aumentarem a afinidade do agonista endógeno, o GABA, permitindo uma maior eficácia da sua função.



Os recetores do GABA tipo A são constituídos por duas subunidades α , duas β e outra subunidade como a subunidade γ , sendo as restantes subunidades representadas na figura 3.

Figura 2: Representação do recetor do tipo A do GABA com as diversas subunidades (40)

5. Classificação das diferentes benzodiazepinas

Todas as benzodiazepinas tem as mesmas propriedades farmacológicas, contudo estas podem ser divididas, através da sua ação terapêutica predominante, a ação hipnótica ou ação ansiolítica, bem como pelo seu tempo de ação. Com isto em vista, eu elaborei uma tabela, apresentando estes resultados.

Tabela 5: Classificação de benzodiazepinas quanto à ação terapêutica e duração (36,38)

Benzodiazepina	Ação Terapêutica	Duração da Ação
Diazepam	Ansiolítico	Longa
Clordiazepóxido	Ansiolítico	Longa
Clorazepato Dipotássico	Ansiolítico	Longa
Clobazam	Ansiolítico	Longa
Cetazolam	Ansiolítico	Longa
Prazepam	Ansiolítico	Longa
Halazepam	Ansiolítico	Longa
Loflazepato de etilo	Ansiolítico	Longa
Cloxazolam	Ansiolítico	Longa
Mexazolam	Ansiolítico	Longa
Oxazepam	Ansiolítico	Intermédia
Bromazepam	Ansiolítico	Intermédia
Alprazolam	Ansiolítico	Intermédia
Lorazepam	Ansiolítico/ Hipnótico	Intermédia
Flurazepam	Hipnótico	Longa
Nitrazepam	Hipnótico	Intermédia
Flunitrazepam	Hipnótico	Intermédia
Estazolam	Hipnótico	Intermédia
Lormetazepam	Hipnótico	Intermédia
Temazepam	Hipnótico	Intermédia
Loprazolam	Hipnótico	Intermédia
Midazolam	Hipnótico	Curta
Brotizolam	Hipnótico	Curta
Triazolam	Hipnótico	Curta

Legenda: Ação Longa: >24 horas; Ação Intermédia: 8 a 24 horas; Ação Curta: <8 horas

6. Principais Efeitos Secundários

A grande parte dos efeitos secundários das benzodiazepinas são dependentes da dose, sendo que os mais frequentes são fadiga, sonolência e fraqueza muscular. Estes tende a ocorrer no início do tratamento, acabando por desaparecer ao longo do tempo de tratamento. Além destes, as benzodiazepinas podem causar amnésia anterógrada, ataxia, hipotonia, sendo estes, os efeitos secundários mais graves a ter em conta (30, 37).

O uso crônico das benzodiazepinas na dose terapêutica conduz ao desenvolvimento de dependência e tolerância. A interrupção abrupta da sua toma leva ao aparecimento da síndrome de abstinência ou o aparecimento novamente dos sintomas para os quais, as benzodiazepinas foram prescritas (30, 37).

Por vezes, as benzodiazepinas podem causar efeitos secundários paradoxais à sua indicação terapêutica. Estes efeitos secundários incluem agitação, irritabilidade, agressividade, ataques de raiva, alucinações, pesadelos ou outros comportamentos adversos, sendo por isso indicado a descontinuação das benzodiazepinas nestes casos. As populações mais afetadas são os idosos e as crianças, sendo aconselhado uma maior vigilância no início do tratamento com as benzodiazepinas (37).

7. Advertências

As benzodiazepinas tem sido associadas a quedas ou acidentes devido aos seus efeitos secundários, em especial a sonolência. As quedas tende a ocorrer em pessoas mais idosas, o que resulta em lesões e fraturas de ossos, levando a uma maior debilitação desta população, sendo as benzodiazepinas com o menor tempo de ação, as mais associadas às quedas em pessoas idosas (30, 37, 42).

Além disto, devido à sonolência provocada por estas, acidentes de viação ou com máquinas tem sido relatado, por isso deve ser alertado o doente para estes efeitos e aconselhado a evitar realizar tarefas que exijam grande responsabilidade, como a condução ou manobras como máquinas, de modo a prevenir possíveis acidentes, pelo menos no início do tratamento ou enquanto a pessoa sentir estes efeitos secundários (30, 37).

8. Tolerância e Dependência das benzodiazepinas

A tolerância das benzodiazepinas acontece sobretudo sobre os seus efeitos sedativos e anticonvulsivos, não afetando praticamente a ação ansiolítica e amnésica. A tolerância às benzodiazepinas aparenta ser o resultado de conjunto de múltiplos fatores. Estes fatores incluem a internalização dos recetores do GABA, com a formação de vesículas revestidas com clatrina, ficando os recetores inoperacionais, além da inibição da recaptação da adenosina e o agonismo de recetores do glutamato, como mecanismo de compensação deste estímulo, estão entre os fatores responsáveis pela tolerância às benzodiazepinas (43).

A dependência das benzodiazepinas é explicada pela sua ação indireta sobre os neurónios dopaminérgicos da área tegmental ventral, sendo que esta região do cérebro desempenha uma função essencial na dependência e recompensa. Esta ação é devida à ação das benzodiazepinas sobre subunidade α_1 dos recetores do GABA do tipo A, em que o seu agonismo é capaz de modular os neurónios dopaminérgicos na área tegmental ventral, conduzindo à sua estimulação e consequente ativação do sistema de recompensa. Quando à interrupção abrupta do tratamento com benzodiazepinas, o nosso cérebro deixa de receber a aquela estimulação de dopamina, que estimula o sistema de recompensa, levando aos sintomas ao aparecimento dos sintomas característicos da síndrome de abstinência das benzodiazepinas. O aparecimento destes sintomas é devido à estimulação nervosa provocada pelo nosso cérebro, na busca de obter a estimulação de dopamina associada à toma da benzodiazepina, daí a pessoa só melhorar quando toma a benzodiazepina novamente, sendo este o mecanismo de outras drogas de abuso como o álcool (43).

9. Síndrome da abstinência das benzodiazepinas

Esta síndrome é a consequência da dependência das benzodiazepinas. Ela ocorre quando existe a abstinência das benzodiazepinas durante um determinado período de tempo. Este período de tempo é de cerca 2 a 3 dias, para benzodiazepinas de curta ação, e de 5 a 10 dias, para benzodiazepinas de longa ação.

Os sintomas desta síndrome contemplam o aparecimento novamente dos sintomas da ansiedade e da insónia, seguidos do aparecimento de delírios, confusão, irritabilidade, dispneia, cefaleias, taquicardia, hipertensão, tremores, sudorese, entre muitos outros. Além disto, há um aumento do risco de convulsões, há a debilitação da memória, das

nossas capacidades de cognitivas, problemas no controlo de movimentos voluntários, fotossensibilidade, disestesia e outras desordens do nosso sistema nervoso (30).

10. Descontinuação das benzodiazepinas

O tratamento da dependência das benzodiazepinas passa pela redução da sua dose diária ao longo do tempo, sendo que este processo deve ser acompanhado pelo médico, para haver o devido controlo e seguimento dos sintomas associados à síndrome de abstinência. Este tratamento pode ter duração variável devido a fatores como o tempo de toma da benzodiazepina, a sua dose diária, o grau de dependência e a tolerância do doente aos sintomas associados à síndrome de abstinência deste fármaco (30, 31).

Primeiramente, o médico deve realizar a reavaliação da terapêutica, avaliar a existência e o grau de dependência da pessoa às benzodiazepinas e a existência de comorbilidades, que possam afetar este processo. Seguidamente, deve ser planeado com o doente, um plano para a descontinuação das benzodiazepinas, bem como quando começar, para evitar o início do plano em alturas mais de maior stress (38).

Esta descontinuação pode ser feita pela redução da dose da benzodiazepina, que a pessoa toma menos 50% da dose, ocorrendo esta redução a cada 1 a 2 semanas, mediante o aparecimento de sintomas da abstinência, sendo que no caso de estes sintomas aparecerem, mantêm-se a dose da benzodiazepina mais uma semana. Outra forma de descontinuação é a redução de 10 a 25% da dose de duas em duas semanas, contudo origina períodos longos de tempo, o que promove a falta de adesão e consequente falha da descontinuação (2).

A grande parte dos doentes consegue fazer a descontinuação das benzodiazepinas num período de tempo de 4 a 8 semanas, contudo pessoas que tomam as benzodiazepinas durante vários anos, como é o caso das pessoas idosas, esta descontinuação tem a ser feita pela redução de 10 a 25% da dose de duas em duas semanas, conduzindo períodos de tempo grandes. No caso de a pessoa tomar uma benzodiazepina de curta ou intermédia duração de ação, esta vai ser substituída pelo diazepam, progressivamente, devido ao diazepam possuir uma ação de longa duração, contribuindo para a uma redução dos sintomas de abstinência. Caso o doente já esteja a fazer uma benzodiazepina de longa ação, não é necessário a substituição pelo diazepam. O triazolam é uma exceção à regra, pois o seu tempo de ação é demasiado curto, não sendo necessário um período longo de descontinuação desta benzodiazepina, mas se houver sintomas de abstinência, pode ser

usado um esquema curto de descontinuação, começando com 10 mg de diazepam. Este também é o caso do zolpidem, que é um análogo das benzodiazepinas (38)

Tabela 6: Conversão das benzodiazepinas na sua dose equivalente de diazepam (10)

Benzodiazepina	Dose aproximada equivalente a 5mg de diazepam
Brotizolam	0,25 mg
Midazolam	7.5 mg
Triazolam	0,25 mg
Loprazolam	0,5 – 1 mg
Oxazepam	15 mg
Alprazolam	0,5
Bromazepam	3 mg
Lorazepam	1 mg
Estazolam	0,5 – 1 mg
Temazepam	10 mg
Clordiazepóxido	10 mg
Clorazepato dipotássico	7,5 mg
Flurazepam	15 mg

Em grande parte dos casos, a descontinuação das benzodiazepinas pode ser feitas nos cuidados primários, contudo existem casos, que necessitam de internamento e acompanhamento psiquiátrico para esta descontinuação ser possível. Alguns exemplos destes casos são quando a dose diária de benzodiazepina é superior a 50 mg de diazepam, a pessoa apresenta comorbilidades como a epilepsia, alcoolismo e toxicodependência, mas tem uma dose de benzodiazepina inferior a 50 mg de diazepam, falha anterior da descontinuação, histórico de convulsões associado à abstinência e falha na negociação do processo de descontinuação das benzodiazepinas com o médico (38).

11. Consumo de Benzodiazepinas em Portugal

As variáveis utilizadas para a realização deste estudo foram a Dose Diária Definida (DDD), que corresponde à dose média diária de manutenção do fármaco, para a sua indicação principal, em adultos, por uma via de administração definida e expressa quantidade de substância ativa. A DDD é uma unidade técnica de medição e de comparação, podendo não refletir, necessariamente, a dose média prescrita em Portugal, sendo que no caso de o medicamento não ter esta unidade definida, foi-lhe atribuída a posologia média diária para a sua indicação principal. A partir desta variável definimos a sua Dose Diária Definida por 1000 habitantes/dia (DHD). Esta permite-nos calcular a proporção da população que toma diariamente determinado fármaco numa dose média definida, servindo para avaliar fármacos administrados cronicamente. A DHD calcula-se a partir da seguinte equação:

$$DHD = \frac{DDD_{total} \times 1000 hab.}{n^{\circ} dias \times população}$$

Os dados de 2015 acerca do consumo de benzodiazepinas e seus análogos foram de 96 DHD no mercado participado e 114 DHD no total de Portugal.

12. O Papel do Farmacêutico

O Farmacêutico tem um papel muito importante na descontinuação das benzodiazepinas, uma vez que é dos primeiros profissionais de saúde a contactar com as pessoas, quando estas tem problemas menores de saúde como a dificuldade em dormir, para além de promoverem o uso correto e adequado dos medicamentos, contruindo uma relação de confiança com as pessoas. Dada esta relação de confiança, os farmacêuticos devem explicar e alertar acerca dos efeitos secundários associados às benzodiazepinas, bem como esclarecer as dúvidas pendentes que ficaram da consulta do médico.

13. Conclusão

A realização deste projeto veio enriquecer o meu conhecimento enquanto farmacêutico, pois além de perceber melhor acerca das causas e mecanismos inerentes ao uso farmacológico das benzodiazepinas, fiquei a saber dos seus efeitos secundários e o que estes podem causar. Além disso, ao longo do estágio na farmácia A Minha Farmácia foi de notar a presença da prescrição crónica das benzodiazepinas, principalmente a mulheres e com idades avançadas, o que me motiva ainda mais, para alertar esta população para a probabilidade aumentada de quedas e acidentes nesta população.

Tendo isto em conta, eu apresentei este tema aos meus colegas com o objetivo de além de os alertar para os riscos associados à toma prolongada destes fármacos, com o objetivo de desenvolver um plano interno para motivar e encaminhar as pessoas para os cuidados de saúde primários e fazerem a descontinuação das benzodiazepinas. O meu alvo era a população mais idosa, que vinha à farmácia e trazia uma receita com uma benzodiazepina, que muita das vezes, era de toma crónica. Das pessoas que eu atendi nestas circunstâncias, durante cerca de duas semanas, o resultado obtido não foi nada animador. Estas pessoas mais idosas não tinham vontade, nem queriam saber acerca dos riscos das benzodiazepinas, não tornando esta missão de saúde pública nada fácil.

Considerações Finais

O estágio curricular foi, sem dúvida, uma experiência desafiadora, com a qual eu desenvolvi as minhas competências, como futuro profissional de saúde, sendo uma etapa essencial e marcante no meu percurso para me tornar um farmacêutico.

O estágio levou-me a expandir os meus horizontes e trouxe-me muitas experiências com as quais eu fui crescendo. Além disso, eu fiquei a conhecer pessoas fantásticas, que me guiaram neste caminho árduo, que eu ainda tenho de percorrer.

Como todos os profissionais de saúde, os farmacêuticos tem que se manter constantemente informados e atualizados, graças à constante descoberta de novas moléculas, novas formas de tratamento ou usos de certos medicamentos, por isso eu não posso ficar parado no tempo, devendo procurar autonomamente soluções, sendo este um dos grandes ensinamentos que o estágio me ofereceu.

Anexo 1- Centro de Informação do Medicamento – Empagliflozina

Informação do Medicamento

Nº 5/2023

Medicamento: *Empagliflozina 10 mg comprimidos revestidos por película*

Grupo farmacoterapêutico: Anti-diabéticos. fármacos utilizados na diabetes, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).

Uso:

- ✓ Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlados, como um adjuvante da dieta e do exercício:
 - em monoterapia quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância;
 - em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes;

Posologia e modo de administração:

Diabetes mellitus tipo 2

A dose inicial recomendada é de 10 mg de empagliflozina, uma vez por dia, em monoterapia e terapêutica de associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Em doentes tolerantes à empagliflozina 10 mg uma vez por dia, que apresentem uma taxa de filtração glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² e necessitem de um melhor controlo glicémico, a dose pode ser aumentada até 25 mg uma vez por dia. A dose máxima diária é de 25 mg.

Outras as indicações

Quando a empagliflozina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode ser considerada uma dose menor de sulfonilureia ou insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia

Populações Especiais:

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático. A exposição à empagliflozina encontra-se aumentada em doentes com compromisso hepático grave. A experiência terapêutica em doentes com compromisso hepático grave é limitada, pelo que a utilização de empagliflozina nesta população não é recomendada.

Idosos

Não é recomendado ajuste posológico com base na idade. Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, deve ser tido em consideração o aumento do risco de depleção de volume.

População pediátrica

A segurança e eficácia da empagliflozina em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Serviço Farmacêutico

Data: 10/03/2023

Bibliografia

1. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Repatha.
2. Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, et al. Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):782-844. doi:10.36660/abc.20210788
3. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, et al. Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. Guia prático para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019;38(6):391-405. doi:10.1016/j.repc.2019.05.005
4. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Atorvastatina + Ezetimiba Elpen
5. PORDATA, Censos 2021, território Barcelos. Disponível em: [Quadro-Resumo Município de Barcelos: Censos | Pordata](#) (Acedido em 21/11/2023)
6. Direção Geral da Saúde, Norma 018/2016, de 30/12/2016, Reconciliação da medicação. Disponível em: [reconciliacao-da-medicacao.pdf \(min-saude.pt\)](#) (Acedido em 21/10/2023)
7. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Pradaxa
8. Resumo das caraterísticas do medicamento Jardiance
9. Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2018;78(10):1037-1048. doi:10.1007/s40265-018-0937-z
10. Pedro Mendes Bastos, Associação de Dermatite Atópica Portugal, [Online]. Disponível em: [Dermatite Atópica | ADERMAP](#) (Acedido 25/10/2023)
11. Nutten S. (2015). Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition & metabolism*, 66 Suppl 1, 8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
12. Fiset, Pierre-Olivier; Leung, Donald Y.M.; Hamid, Qutayba (2006). *Immunopathology of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), 287–290. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.046
13. Nemzer BV, Al-Taher F, Yashin A, Revelsky I, Yashin Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. *Molecules.* 2022;27(5):1503. Published 2022 Feb 23. doi:10.3390/molecules27051503
14. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules.* 2020;25(15):3523. Published 2020 Aug 1. doi:10.3390/molecules25153523
15. Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic

- review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256992. Published 2021 Sep 2. doi:10.1371/journal.pone.0256992
16. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):666-674. doi:10.1007/s13311-019-00767-8
 17. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(3):285-293. doi:10.1017/S1041610217001892
 18. Nguyen T, Alzahrani T. Ginkgo Biloba. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 3, 2023.
 19. Mei N, Guo X, Ren Z, Kobayashi D, Wada K, Guo L. Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2017;35(1):1-28. doi:10.1080/10590501.2016.1278298
 20. EGb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor. *Drugs R D*. 2003;4(3):188-193. doi:10.2165/00126839-200304030-00009
 21. Resumo das características do medicamento Biloban
 22. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022
 23. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2021;296:100105. doi:10.1074/jbc.REV120.008207
 24. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-5554. Published 2019 Jul 19. doi:10.2147/IJN.S200490
 25. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2020;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429
 26. Drugs.com, Ginkgo biloba Drug Interactions, [Online]. Disponível em: [Ginkgo Biloba Drug Interactions - Drugs.com](https://www.drugs.com/drug-interactions/ginkgo-biloba.html) (Acedido em 1/11/2023)
 27. Mohanta TK, Tamboli Y, Zubaidha PK. Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L. *Nat Prod Res*. 2014;28(10):746-752. doi:10.1080/14786419.2013.879303
 28. Alzheimer Portugal, Diagnosticar Alzheimer, [Online]. Disponível em: [Diagnosticar a Demência - Associação Alzheimer Portugal](https://www.alzheimerportugal.org/pt/diagnosticar-alzheimer) (Acedido em 2/11/2023)

29. Kajiyama Y, Fujii K, Takeuchi H, Manabe Y. Ginkgo seed poisoning. *Pediatrics*. 2002;109(2):325-327. doi:10.1542/peds.109.2.325
30. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1147-1157. doi:10.1056/NEJMra1611832
31. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1632-1639. doi:10.1016/j.mayocp.2016.07.024
32. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021;13(4):594-607. Published 2021 Nov 10. doi:10.3390/neurolint13040059
33. Yates K, Tamara; Catril M, Paola (2009). *Tendencias en la utilización de benzodiazepinas en farmacia privada*. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 47(1), –. doi:10.4067/S0717-92272009000100002
34. Engin E. GABA_A receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Front Psychiatry*. 2023;13:1060949. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fpsy.2022.1060949
35. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:95-114. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033
36. Direção de informação e planeamento estratégico - INFARMED. Benzodiazepinas e Análogos. 2016;2.
37. Resumo das Características do Medicamento Valium
38. Faria Vaz A, Magalhães AS, Lourenço A, Costa J, Guerreiro M, Ribeiro N. Utilização de Benzodiazepinas: Um grave problema de saúde pública. *Boletim Terapêutico - ARS LVT*. 2017;1:1–6.
39. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*. 2013;28(9):538-548. doi:10.4140/TCP.n.2013.538
40. Gomes, F. I. F., Aragão, M. G. B., Bezerra, M. M., & Chaves, H. V. (2019). GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, 6(12), 9–16. <https://doi.org/10.21472/bjbs.061202>
41. World Health Organization. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022. WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mental_health/2022.1. 2022. [Online]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/mental-health-and-covid-19:early-evidence-of-the-pandemic-s-impact-scientific-brief-2-march-2022> [Accessed 7 Nov 2023].

42. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010;22(1):90-93.
43. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M. Valium without dependence? Individual GABA_A receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1351-1361. Published 2018 May 23. doi:10.2147/NDT.S16430



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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