



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**João Pedro Resendes Janeiro**

**M**

2023-2024

**Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

# **Relatório de Estágio Curricular**

**João Pedro Resendes Janeiro**

**Farmácia Garcia Parque Atlântico**

**janeiro de 2023 a junho de 2023**

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

**Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz**

**Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Margarida Brum**

**Dezembro de 2023**

## **Declaração de Integridade**

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 24 de dezembro de 2023

**João Pedro Resendes Janeiro**

## Resumo

O estágio curricular, inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permite ao estudante fazer a transição do ambiente académico para o ambiente profissional, sendo portanto, o primeiro contacto pelo qual o mesmo tem com o meio profissional referente à farmácia comunitária. Sendo assim, permite aplicar os conhecimentos que obteve durante todo o seu percurso, e ainda, aperfeiçoá-los a cada dia que passa, pois confronta-se com desafios do quotidiano. Neste seguimento, tive o privilégio de realizar o estágio na Farmácia Garcia Parque Atlântico, sob a orientação da Dra. Margarida Brum.

Este relatório divide-se em duas partes, na qual a primeira se insere a contextualização e seguimento de como decorreu o estágio na Farmácia Garcia Parque Atlântico, passando assim para a segunda parte, a qual refere-se aos temas desenvolvidos.

Estes seis meses, não só permitiram a aplicação, mas também a aquisição de uma vasta gama de conhecimentos farmacêuticos e logísticos, os quais abrangem desde o manuseamento de stock e realização de encomendas, até ao fabrico de manipulados, usados de forma *off-label*. A conclusão deste estágio permitiu fechar um capítulo na minha vida, permitindo assim que seja aberto o seguinte, referente à vida profissional, com maior confiança nos meus conhecimentos e capacidades

## **Agradecimentos**

Em um ápice se passaram 5 anos, de bastante esforço e dedicação, pelo qual carrego muito orgulho por ter chegado até ao fim. Com isto, deixo um especial agradecimento a todos aqueles que, de alguma forma, me ajudaram neste percurso.

Em primeiro lugar, aos meus pais e irmã, por sempre terem acreditado nas minhas capacidades e, por apresentarem suporte incondicional, até aos dias de hoje.

A toda a minha família, por ter acompanhado o meu percurso académico durante todos estes anos.

À Farmácia Garcia Parque Atlântico, por me terem prestado a disponibilidade e paciência de me integrar na sua equipa, de modo a poder ser um melhor profissional.

À Universidade dos Açores – Campus de Angra do Heroísmo e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por terem contribuído para a minha formação profissional.

À minha orientadora de estágio, Professora Doutora Beatriz Quinaz, pelo acompanhamento e disponibilidade prestadas.

Por último, um especial agradecimento à minha monitora da farmácia comunitária, Dra. Margarida Brum, assim como, à Dra. Joana Moreira e Dra. Beatriz Lopes, por me terem prestado ajuda todos os dias, de modo a ser um melhor profissional.

## Índice geral

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Parte 1: atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....</b>        | <b>1</b>  |
| Farmácia Garcia Parque Atlântico .....                                               | 1         |
| 1 - Contextualização do estágio curricular. ....                                     | 1         |
| 2 - Cronograma e sua explicação.....                                                 | 2         |
| 3 - Atividades desenvolvidas. ....                                                   | 4         |
| Atividade 1: Suspensão oral de Propranolol 1mg/ml. ....                              | 4         |
| Atividade 2: Probióticos. ....                                                       | 6         |
| Atividade 3: Liotironina. ....                                                       | 8         |
| <b>Parte 2: Temas de desenvolvimento .....</b>                                       | <b>11</b> |
| Tema 1: O benefício da uso de antidiabéticos em associação: Metformina/Sitagliptina. | 11        |
| Tema 2: Tratamento do alcoolismo com Naltrexona.....                                 | 22        |
| <b>Conclusão global.....</b>                                                         | <b>34</b> |
| <b>Referências Bibliográficas .....</b>                                              | <b>35</b> |
| <b>Anexos .....</b>                                                                  | <b>47</b> |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Taxa de glicose após a refeição.....                                                                  | 12 |
| Figura 2 – Esquematização da pre-êclampsia.....                                                                  | 13 |
| Figura 3 – <i>Galega officinalis</i> L. à esquerda (85), estrutura molecular da Metformina à direita.....        | 16 |
| Figura 4 – Exemplo esquemático de uma proteína cinase. ....                                                      | 17 |
| Figura 5 – Estrutura molecular da Sitagliptina. ....                                                             | 18 |
| Figura 6 – Mecanismo intracelular mediado pelas incretinas. ....                                                 | 19 |
| Figura 7 – Curva de calibração para a Metformina, a 253,26nm em metanol. ....                                    | 20 |
| Figura 8 – Curva de calibração para a sitagliptina, a 237,14nm em metanol.....                                   | 21 |
| Figura 9 – Curva de calibração para a sitagliptina, a 253,26nm em metanol.....                                   | 21 |
| Figura 10 – Esquematização do processo de fermentação alcoólica, tendo em conta o “crabtree-effect”. ....        | 23 |
| Figura 11 – Flores da Crab apple tree à esquerda, fruto da mesma à direita.....                                  | 23 |
| Figura 12 – Relação filogenética das leveduras que apresentam o “crabtree-effect” .....                          | 24 |
| Figura 13 – Esquematização do processo de destilação. ....                                                       | 25 |
| Figura 14 – Vinhas no alto Douro, Porto, Portugal. ....                                                          | 25 |
| Figura 15 – Estrutura química do etanol.....                                                                     | 27 |
| Figura 16 – Fórmula estrutural da Naltrexona. ....                                                               | 29 |
| Figura 17 – Fórmula estrutural da morfina à esquerda, seguida da fórmula estrutural da metadona à direita.....   | 30 |
| Figura 18 – Fórmula estrutural do 6-beta-naltrexol. ....                                                         | 30 |
| Figura 19 – Fórmula estrutural da Naloxona. ....                                                                 | 31 |
| Figura 20 – Fórmula estrutural da morfina à esquerda, seguida da fórmula estrutural da naltrexona à direita..... | 32 |

## Índice de Tabelas

|                                                                            |   |
|----------------------------------------------------------------------------|---|
| Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em FGPA..... | 2 |
| Tabela 2 – Formulação de suspensão oral de Propanolol. ....                | 5 |

## **Índice de Anexos**

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1: Panfleto sobre probióticos. ....              | 47 |
| Anexo 2: Formação interna feita à equipa da FGPA. .... | 48 |

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.**

DAA – Diarreia Associada à toma de Antibióticos  
DMT1 – Diabetes Mellitus Tipo 1  
DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2  
DPP-4 – Dipeptidil Peptidase 4  
FEFO – First Expired First Out  
FGPA – Farmácia Garcia Parque Atlântico  
GIP – Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide  
GLP-1 – Glucagon Like Peptide-1  
HbA1c – Hemoglobina glicada A1c  
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica  
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PRM – Problema relacionado com o medicamento  
PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral  
PVF – Preço de Venda à Farmácia  
PVP – Preço de Venda ao Público  
q.b.p. – quanto basta para

# **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

## **Farmácia Garcia Parque Atlântico**

### **1-Contextualização do estágio curricular**

Este estágio curricular tomou posse no dia 23 de janeiro de 2023 e, finalizou a 23 de julho de 2023, sob a orientação da Diretora Técnica Dra. Margarida Brum, tendo portanto, acompanhado o horário, por turnos, da equipa no qual fui integrado, da Farmácia Garcia Parque Atlântico (FGPA). Os turnos são rotativos e, tomam lugar das 9h00 às 15h30, correspondendo ao turno da manhã e, das 15h30 às 22h00, correspondendo ao turno da tarde.

A FGPA situa-se no concelho de Ponta Delgada, na ilha de São Miguel, dentro de um centro comercial, designado Parque Atlântico, o qual fica situado mais abaixo do Hospital Divino Espírito Santo. Neste seguimento, devido à sua localização privilegiada, é recorrida por muitas pessoas, quer sejam clientes habituais, turistas que se encontram na ilha ou, utentes do hospital que vêm em busca de aviar as suas receitas. De igual modo, percebe-se assim o porquê da mesma ser uma farmácia muito movimentada.

Quanto à dispensa de produtos, não é feita apenas dispensa de MSRM e MNSRM, também são alvo de venda vários suplementos alimentares, assim como, cosméticos. Não obstante, os serviços de enfermagem e nutrição também são oferecidos, assim como o fabrico de medicamentos manipulados, entregas ao domicílio, ValorMed (reciclagem de medicamentos) e, ainda, preparação individualizada da medicação, a qual contribui para a toma correta dos medicamentos nas populações mais idosas.

Quanto ao sistema operativo, é utilizado na FGPA o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, todavia, certos procedimentos ainda são feitos no antigo programa, Sifarma®, como por exemplo a gestão de encomendas.

## 2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em FGPA

|                           | Janeiro | Fevereiro | Março | Abril | Maiio | Junho | Julho |
|---------------------------|---------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Backoffice                | x       | x         |       |       |       |       |       |
| Manipulados               |         | x         | x     | x     | x     |       |       |
| Atentimento<br>ao publico |         | x         | x     | x     | x     | x     | x     |
| Resolução<br>de PRM's     |         |           | x     | x     | x     | x     | x     |

No primeiro dia, fui apresentado à minha monitora de estágio, a Dra Margarida Brum, assim como ao turno presente. Quanto aos profissionais restantes da equipa, tive o privilégio de os conhecer ao longo do estágio.

O meu percurso iniciou-se no *backoffice*, no qual foi-me dada a tarefa de abastecer o robot, maquinaria esta responsável pela dispensa da maior parte dos medicamentos vendidos na FGPA, à exceção de suplementos e cosméticos, assim como produtos de grande porte, pois não possuem tamanho para serem armazenados no mesmo. Durante este tempo, pude observar a realização de encomendas diárias, assim como a sua receção e conferimento, provenientes de diversos distribuidores.

Foi-me também explicado que, para cada produto, existe um stock mínimo e um stock máximo, quer para evitar que algum cliente em procura do mesmo não venha em vão à farmácia, havendo neste caso necessidade de se realizar uma encomenda instantânea, quer seja para evitar perdas de stock, com custo económico, pela ausência de venda do produto e consequente prescrição do prazo de validade, assim como, também permite um melhor manuseio do espaço interno da farmácia e armazém da farmácia, os quais são limitados. Foi-me ensinado acerca do preço de venda ao público (PVP) e como calculá-lo, tendo em conta o preço de venda à farmácia (PVP), a taxa de IVA aplicável e, a margem de lucro a utilizar, isto para produtos em que não apresentam preço tabelado.

Em seguida, estive presente na arrumação e reposição de stock nos produtos que não são armazenados no robot, permitindo que me familiarizasse com produtos, suplementos e cosméticos, para os quais há muita procura, percebendo também a dinâmica do quotidiano da FGPA. Nesta etapa foi-me introduzido o conceito de First Expired, First Out (FEFO), o qual consiste em dar-se preferência de venda aos produtos que apresentam prazo de validade mais curto, colocando-os à frente dos outros e, permitindo minimizar perdas económicas para a farmácia.

Em continuidade, passei alguns dias ao lado dos colegas que atendiam os clientes, de modo a perceber como operam, permitindo mimetiza-los posteriormente. Nesta fase, fui apresentado ao pequeno laboratório que a FGPA possui, de onde são feitos medicamentos manipulados. Aqui, pude participar no fabrico de alguns, sendo a suspensão oral de propranolol 1mg/ml descrita mais abaixo, na seção de atividades.

No final do mês, tive a virtude de observar a conferência do receituário, o qual é de extrema importância, pois só assim permite à farmácia receber as participações realizadas aos utentes. Aquando do início dos atendimentos individuais, foi-me explicado os critérios necessários para que uma receita médica manual seja válida, assim como os planos de participação de medicamentos subadjacentes. No mesmo seguimento, sempre que nos deparamos com uma receita médica manual, é feita a confirmação dos medicamentos prescritos com um farmacêutico disponível, visto que nesta situação a margem de erro é acrescida. Esta atividade ocupou a maior parte do estágio, na qual tive a oportunidade de experienciar o quotidiano da FGPA, promovendo o uso correto e racional de medicamentos e, indicando em certas situações, outros produtos, como suplementos e cosméticos. Com alguma frequência, houve necessidade de efetuar encomendas instantâneas, pois o produto procurado pelo cliente não se encontrava em stock, normalmente pelo efetuado pelo Módulo de Atendimento Sifarma®, contudo, algumas vezes foi necessário realizar-se pelo telefone, comunicando com o fornecedor diretamente. Ao longo dos atendimentos individuais, pude aperfeiçoar a habilidade de comunicar com as pessoas, tendo em consideração e, tentando perceber, os problemas do doente. Neste seguimento, foi-me introduzido os conceitos de *cross-selling* e *up-selling*, com vista a melhorar o atendimento e, a relação com o cliente.

### 3-Atividades desenvolvidas

#### Atividade 1: Suspensão oral de Propranolol 1mg/ml

##### Contextualização

Esta atividade surgiu no seguimento de querer incorporar pelo um manipulado no relatório de estágio, visto que no quotidiano da FGPA são feitos diversos. De entre todos, a suspensão oral de propranolol cativou especial atenção, isto pois é prescrito à filha de uma cliente, de modo a tratar um hemangioma. Posto isto, esta atividade terá o intuito de aprofundar um pouco mais sobre esta situação.

##### Desenvolvimento

“O Propranolol é um antagonista competitivo tanto dos recetores beta 1-adrenérgicos como beta 2-adrenérgicos, não sendo por conseguinte cardiosseletivo” – (Atnahs Pharma Netherlands B.V., 2005), sendo indicado para várias condições, dentro das quais a hipertensão, angina de peito e arritmias (1).

O hemangioma é a designação que se dá a tumores benignos nas células endoteliais, ocorrendo em cerca de 4.5% das crianças, sendo o tumor mais comum nesta faixa etária(2).

Já está descrito na literatura que o propranolol apresenta eficácia para este tipo de patologia, quando administrado a 2mg/kg/dia, por via oral, sendo portanto, uma boa escolha nestes casos(3).

Pretendeu-se preparar a suspensão oral de Propranolol com uma concentração de 1mg/ml. Na FGPA, utilizou-se comprimidos de Inderal® 40mg como matéria prima, ao invés de propranolol concentrado. Posto isto, foi necessário calcular-se a quantidade equivalente de 40mg de propranolol em comprimidos de Inderal ® 40mg. Segue abaixo os cálculos efetuados:

Posologia de 8 mg Propranolol, 2 vezes ao dia (referente à cliente)

$$8\text{mg} \times 2 = 16 \text{ mg/dia de propranolol}$$

$$\text{logo, } 16 \times 30 = 480 \text{ mg/mês de propranolol}$$

Concentração final pretendida de 1 mg/ml

1 mg propranolol

1 ml de suspensão

480 mg propranolol

480 ml de suspensão

Volume final = 480 ml de suspensão

Foram utilizados comprimidos de Inderal® 40mg

1 comprimido

40 mg de propranolol

?

480mg de propranolol

? = 12 comprimidos, a serem pulverizados

Portanto, a suspensão oral de propranolol tem a seguinte formulação:

Tabela 2 – Formulação de suspensão oral de Propranolol

| Matérias- primas | Quantidade                                     |
|------------------|------------------------------------------------|
| Propranolol      | 480mg<br>(eq. 12 comprimidos de Inderal® 40mg) |
| Ácido Cítrico    | 1,25g                                          |
| Água destilada   | 20ml + 5ml                                     |
| Xarope simples   | q.b.p. 480ml                                   |

Xaropes simples, contendo entre 50-67% de sacarose, são vastamente utilizados como veículos de formas farmacêuticas orais líquidas, de modo a melhorar o paladar e aumentar a viscosidade e, para além disso, a uma concentração acima de 60%, são resistentes à decomposição por microrganismos (4). O ácido cítrico é vastamente utilizado em formulações farmacêuticas, como estabilizador de pH e, em formulações alimentares como intensificador de sabor, devido ao sabor ácido que apresenta(5). Quanto à água purificada, esta é utilizada em formulações como veículo ou solvente(6). Neste seguimento, a água purificada nesta formulação serve apenas de solvente para os pós, de modo a facilitar a dissolução no veículo (xarope simples).

O modo de preparação do medicamento manipulado começa pela pesagem, em papel costaneira, de 1,25g de ácido cítrico e a sua dissolução em 5 ml de água, num gobelé de vidro, seguida da pulverização de 12 comprimidos de Inderal® 40mg em almofariz de porcelana, com posterior adição de 20 ml de água. Em ambas as soluções agita-se até à dissolução. São passadas as duas preparações prévias para proveta apropriada (de 500ml), lavando o conteúdo do almofariz com xarope simples e vertendo para a proveta, de modo a reduzir as perdas de fármaco. Em seguida, perfaz-se o volume de 480ml com o veículo e, coloca-se a suspensão final em frasco de vidro âmbar, homogeneizando-se. Por fim, procede-se à rotulagem e coloca-se no frio.

### **Conclusão**

O Propranolol é um beta-bloqueador frequentemente vendido na FGPA, normalmente para adultos com tensão arterial elevada. Contudo, tal como foi descrito anteriormente, há casos em que pode ser prescrito para utilização *off-label*, sendo o caso de hemangioma infantil, o qual já está descrito na literatura como apresentando-se uma boa escolha para tal(3).

## **Atividade 2: Probióticos**

### **Contextualização**

Esta atividade surgiu do facto de atualmente os probióticos serem o tratamento para várias patologias, indo desde os mais banais distúrbios intestinais, como diarreia e obstipação, até problemas mais complexos como depressão e ansiedade, portanto, neste seguimento, foi elaborado panfletos informativos de modo a educar os clientes da FGPA quanto ao uso de probióticos e aos seus imensos benefícios.

### **Desenvolvimento**

Os probióticos são bactérias e leveduras com benefícios para a saúde do indivíduo e, estão presentes naturalmente no iogurte ou em bebidas fermentadas, como o kefir.

Podem também ser encontrados na forma inativa, em cápsulas ou em saquetas, sendo desta forma designado de suplemento alimentar (7).

Os probióticos apresentam os mais diversos benefícios, tais como: diminuir os níveis de triglicerídeos e de LDL ( 8,9), diminuir o risco de cancro (10), melhorar os níveis glicêmicos (11, 12), melhorar a intolerância à lactose (13, 14), melhora os sintomas de doenças auto-imunes (por exemplo o eczema) (15), estimula o sistema imunitário (16, 17), previne o mau hálito e infeções bucais (por exemplo as cáries) (18, 19), funciona como antidepressivo, ansiolítico e, estimulante cognitivo (20, 21), melhora a erradicação de *Helicobacter pylori* (22,23), atua em problemas gastrointestinais, tais como, reduz as cólicas e a flatulência (24,25), previne e trata a diarreia e obstipação (26, 27) e, ainda, apresenta efeitos positivos em doenças intestinais crônicas (por exemplo a doença celíaca e a doença de Crohn) (28) .

Posto isto, os probióticos necessitam de ser fornecidos alimentos apropriados de modo a serem estimulados a crescer, situação onde entram os prebióticos. Os prebióticos são fibras não digeríveis que estimulam o bom funcionamento e crescimento de probióticos, dentro das quais se destaca a inulina, e lactulose, os frutooligossacarídeos (FOS) e os galacto-oligossacarídeos (GOS). Estas fibras estão naturalmente presentes em alimentos como a cebola, alhos, legumes e leguminosas, contudo, também podem ser diretamente fornecidas sob a forma de suplementos alimentares ou, em associação com os probióticos, obtendo assim o nome de simbióticos(29,30).

A grande diferença entre bebidas fermentadas e probióticos em pó (cápsulas ou saquetas) passa pelo próprio conteúdo bacteriano, facto de que em pó as estirpes são altamente selecionadas e comprovadas clinicamente pela sua eficácia, enquanto que nas bebidas fermentadas como o kefir, visto que contêm uma vasta variedade de probióticos, contêm entre eles espécies que ainda requerem mais estudos e informação acerca dos seus benefícios, assim como, o conteúdo pode diferir entre kefir artesanal e, kefir industrial, diferindo também no resultado pretendido(31). Todavia, o kefir também apresenta outras desvantagens, tais como poder ter um gosto não apelativo, pode aumentar o risco de infeções em imunodeprimidos e, pode causar obstipação, diarreia, flatulência e cólicas.

Contudo, kefir artesanal sofre de um maior risco de contaminação, devido ao processo de manufatura(32,33).

Demora tempo para que estas estirpes bacterianas se depositem e se acumulem no microbioma, de modo a exercerem os seus efeitos benéficos, logo, dependendo do tipo de problema ao qual se tenciona tratar, serão necessárias diferentes durações de tratamento. Isto é, de modo a tratar a diarreia, a toma de probióticos acarreta efeito dentro dos 2 dias seguintes, contudo, de modo a notar-se melhorias significativas em sintomas de doenças intestinais crônicas, é necessário a toma continuada de pelo menos durante 2 meses(34).

### **Conclusão**

Com isto foi fornecido aos clientes da FGPA panfletos informativos (template encontra-se na secção anexos) de modo a educar os mesmos quanto ao uso de probióticos e os seus imensos benefícios. Em seguimento, foi-lhes prestado sugestões, assim com incentivo a uma dieta mais equilibrada, não desprezando nenhuma dúvida que eventualmente surgisse.

### **Atividade 3: Liotironina**

#### **Contextualização**

Esta atividade surgiu devido ao facto de uma senhora estrangeira ter aparecido ao balcão da FPGA na tentativa de comprar um medicamento para a tiróide, para o qual costumava fazer no seu país, e que, para o qual tinha indicação médica.

O medicamento pretendido encontrava-se em uma língua estrangeira que não inglês e, após uma pequena pesquisa, chegou-se à conclusão de que se tratava da hormona sintética T3, a liotironina. Após tentativas falhadas de encontrar um medicamento semelhante ou idêntico ao que a senhora costumava tomar no Sifarma, percebeu-se que o medicamento encontrava-se inativo em Portugal e que, apenas está autorizada a venda da hormona sintética T4, a levotiroxina, mais conhecida pelo nome comercial Eutirox®.

Com isto, o intuito desta atividade consiste em perceber a razão da impossibilidade de venda de liotironina em Portugal.

## **Desenvolvimento**

A tireoide é uma glândula endócrina, em forma de borboleta, situada na base do pescoço, tendo como principal função produzir, armazenar e libertar para a circulação sistêmica as hormonas T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) (35), responsáveis por regular o metabolismo e estimular o bom funcionamento do organismo(36).

Distúrbios nestas hormonas levam a doenças tireoideas como o hipotireoidismo, quando em défice, ou hipertireoidismo, quando em excesso. O hipotireoidismo pode ter sintomas que incluem cansaço, pele seca, queda de cabelo e cabelo quebradiço, ligeiro aumento de peso, intolerância ao frio e irritabilidade, refletindo assim uma diminuição do metabolismo. Quanto ao hipertireoidismo, os sintomas passam por hiperatividade, hipersudorese, perda de peso, ansiedade, irritabilidade, aumento da frequência cardíaca, e intolerância ao calor, os quais refletem um estímulo do metabolismo(37 ,38) .

A liotironina está indicada como terapêutica de substituição na ausência ou redução da função tireoidea, todavia, como esta apresenta um início de ação rápido e de curta duração, a levotiroxina é geralmente preferida para a terapêutica a longo prazo (39). A liotironina pode aumentar a possibilidade de ocorrerem efeitos cardiovasculares adversos mais pronunciados, tornando o uso do fármaco pouco satisfatório na terapêutica a longo prazo. Esta “pode ser útil quando a absorção da levotiroxina é incerta ou se questiona a conversão periférica de tiroxina para triiodotironina” (Sociedade J. Neves, Lda, 2007).

“A firma Laboratórios Esfar — Especialidades Farmacêuticas, S. A. é titular da autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento Neo-Tiroimade, (...) concedida em 11 de Outubro de 1979, (...) vem solicitar a sua revogação, uma vez que deixou de ter interesse no medicamento (...) Assim, a pedido da sociedade Laboratórios Esfar — Especialidades Farmacêuticas, S. A., (...) o INFARMED delibera revogar a AIM do medicamento Neo-Tiroimade (...) e anular os respectivos registos (...)” (Decreto-Lei nº 72/91, de 8 de Fevereiro)

## **Conclusão**

Para além da liotironina não ser favorável a uma terapia de longo prazo, o laboratório produtor do mesmo pediu revogação da AIM, não sendo possível a sua

comercialização, impossibilitando assim a sua dispensa na farmácia. Perante estas circunstâncias, a ação tomada foi indicar a pessoa ao médico, de modo a requerer a mudança terapêutica de liotironina(T3) para levotiroxina (T4), visto tratar-se da única forma comercializada em Portugal.

## **PARTE 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – O benefício do uso de antidiabéticos em associação: Metformina/Sitagliptina**

#### **2.1.1. Contextualização**

A diabetes é considerada, pela OMS, como sendo uma doença metabólica caracterizada por níveis elevados de glucose no sangue, os quais a longo prazo levam a danos severos nos tecidos (41). A classificação recai sobre a presunção da existência de três principais tipos de diabetes, sendo eles a Diabetes Mellitus tipo I (DMT1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) e, Diabetes gestacional, havendo ainda a condição pré-diabetes, designada de hiperglicemia intermédia (42, 43).

A DMT1 é um tipo de doença auto-imune, previamente conhecida como Diabetes insulino-dependentes, no qual as células Beta pancreáticas, produtoras de insulina, são destruídas pelo próprio sistema imune do indivíduo. Sabe-se, que a genética do indivíduo apresenta um papel importante no despoletar desta patologia, assim como outros fatores, tais como o meio ambiente (44).

Em relação à DMT2, trata-se do tipo de diabetes em qual se insere a maior parte da população diabética, isto pois, cerca de 95% da mesma apresenta este tipo. Não obstante, sabe-se que está altamente ligado a fatores intrínsecos, tais como o estilo de vida (se a pessoa é fumadora, frequência pela qual ingere bebidas alcoólicas, que tipo de nutrição apresenta no seu quotidiano) e peso (o seu índice de massa corporal), embora também apresente alguma componente genética no seu despoletar, apesar de não se tratar de uma doença auto-imune. Este tipo, resulta portanto, de uma resistência adquirida à insulina, uma condição que passa pelo facto dos tecidos não conseguirem utilizar bem a insulina e, com isso, leva a que o corpo necessite de mais insulina para poder fazer com que a glucose entre nos tecidos e, os alimentos. Ao início da condição, o corpo adapta-se, isto pois o pâncreas colmata esta necessidade acrescida produzindo mais insulina, de modo a manter

a demanda sob controle. Todavia, esta compensação apresenta limites, limite este que ao ser ultrapassado leva os níveis de glucose elevados a instalarem-se(43, 44, 45, 46).

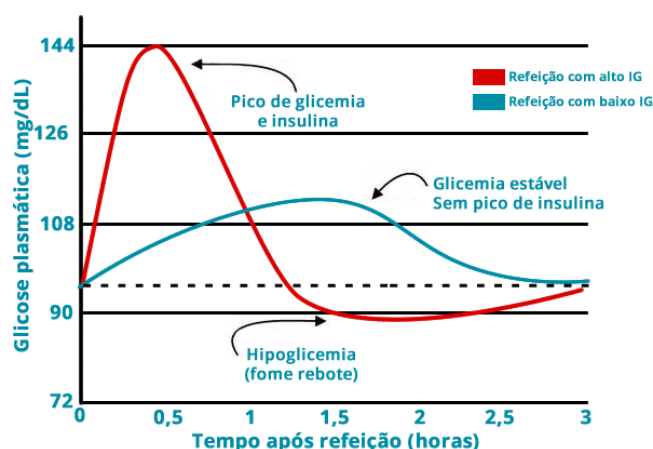


Figura 1 – Taxa de glicose após a refeição, retirado de (47)

A título de curiosidade, antigamente a designação da diabetes era feita com base na dependência de insulina, insulino-dependentes e insulino não dependentes, para DMT1 e DMT2, respetivamente. Contudo, estas designações caíram em desuso, visto que descobriu-se serem incorretas, isto pois, atualmente é utilizada, como terapia, a insulina, mesmo em DMT2 (46).

Quanto à diabetes gestacional, esta passa por uma condição gerada durante a gravidez, a qual é caracterizada por uma hiperglicemia com valores de glucose acima do normal, embora abaixo dos níveis de glucose de diagnóstico da diabetes (44). Daqui, gera-se uma série de riscos, quer para a mãe, quer para o feto. Para o feto, este corre o risco de nascimento prematuro, nascer com grande peso corporal, apresentar um risco acrescido de hipoglicemia após o nascimento e, ainda, ter um maior risco de vir a desenvolver obesidade infantil e, ter síndrome metabólica. Para a mãe, esta corre o risco acrescido de vir a ter DMT2 *à posteriori* ao parto, e, pré-eclâmpsia (condição severa caracterizada por pressão arterial elevada e proteinúria após as 20 semanas de gestação) (48, 49, 50).

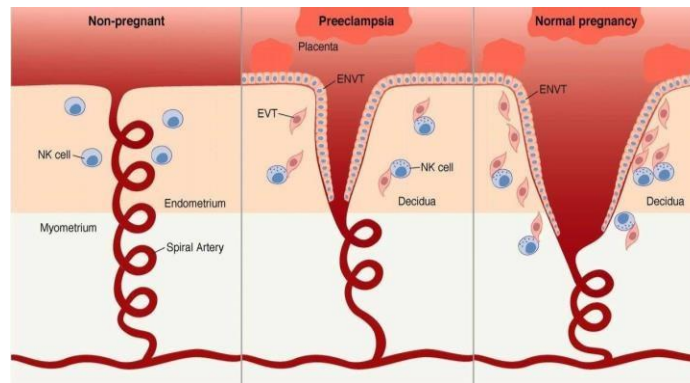


Figura 2 – Esquematização da pré-eclâmpsia, retirado de (51)

Passando aos sintomas da diabetes, estes incluem a sede e urina aumentadas, fome, fadiga, visão turva, dormência nos pés e mãos, feridas que não saram bem ou, que levam tempo anormal a fazê-lo e, perda de peso inexplicável (44,45). Os sintomas da DMT1 ocorrem rapidamente, num espaço de semanas, visto que se trata de uma condição repentina, ao passo que, os sintomas na DMT2 frequentemente ocorrem e, são desenvolvidos ao longo do tempo, num espaço de anos, os quais, em certas ocasiões, conseguem por vezes ser tão subtis ao ponto de não serem notados (44).

O diagnóstico da diabetes é feito com base em parâmetros hematológicos, auxiliando-se também dos sintomas característicos, previamente discutidos. É aconselhado usar-se apenas um parâmetro hematológico para o diagnóstico, sendo portanto o caso dado como confirmado através de uma segunda análise, após uma a duas semanas (52). Os parâmetros de diagnóstico passam pela glicemia em jejum ser maior ou igual que 126mg/dl, glicemia ocasional ser maior ou igual de 200mg/dl, glicemia na PTGO maior ou igual que 200mg/dl e, ainda, HbA1c ser maior ou igual que 6,5% (52). Quanto ao diagnóstico da hiperglicemia intermédia (também designada por pré-diabetes), o seu diagnóstico passa pela glicemia em jejum se encontrar entre 110-126mg/dl, assim como a glicemia na PTGO se encontrar entre 140-200mg/dl (52, 53). Em continuidade, na diabetes gestacional, os parâmetros passam pela glicemia em jejum se encontrar entre 92-126mg/dl, a qual é confirmada numa segunda consulta de gravidez (nas 24-28 semanas) através da PTGO, confirmando-se assim o diagnóstico, se verificar-se glicemia maior ou igual que 92mg/dl ao início, ou glicemia maior ou igual que 180mg/dl à primeira hora ou, glicemia maior ou igual que 153mg/dl à segunda hora (52).

Abordando o sangue utilizado laboratorialmente, o sangue venoso é tipicamente o utilizado para testes de rotina, quando comparado ao sangue arterial, isto pois é mais fácil de ser retirado, menos doloroso de se obter e, ainda, representa melhor o estado metabólico do corpo, visto que já passou pelos tecidos para deixar nutrientes e recolher metabolitos. Posto isto, o sangue arterial é apenas utilizado para análises mais específicas, tais como a quantidade de gás no sangue arterial (54, 55).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é um parâmetro que mede o nível médio de glucose sanguínea ao longo de um certo período de tempo (nos últimos 2 a 3 meses, semivida dos eritrócitos), ao contrário dos outros parâmetros de diagnóstico, que refletem apenas o nível de glucose no sangue no momento do teste, sendo por isto o parâmetro menos afetado por fatores de curto prazo, tais como refeições ou stress. A glucose pode ligar-se à hemoglobina por um processo designado de glicação, formando HbA1c. Quanto maior os níveis de glicemia, mais glucose se liga à hemoglobina e, maior será o nível de HbA1c. Existem outros tipos de hemoglobina glicada, como a HbA2 e HbF, que estão presentes em menores quantidades no sangue, contudo, a HbA1c é o tipo mais utilizado (56, 57, 58).

Em relação aos fatores de risco que abrangem a situação, podemos realçar o facto de o doente ter sofrido de hiperglicemia intermédia ou diabetes gestacional, ter excesso de peso/obesidade, ter mais de 45 anos, histórico familiar com DMT2, sedentarismo, etnia (visto que os caucasianos são menos propícios a vir desenvolver diabetes) e, ter um fígado gordo não alcoólico. Todavia, é possível mitigar o risco, através da mudança de maus hábitos para bons hábitos de saúde, tais como manter o peso corporal adequado ou, perder peso em caso de excesso, ter uma alimentação saudável e, obter prática de exercício físico regularmente (no mínimo três vezes por semana) (43, 59).

Por se tratar frequentemente, no quotidiano da FGPA, serem atendidos clientes com este tipo de condição, muitas vezes com terapia em associação, foi-me proposto pela Dra. Beatriz Lopes, investigar acerca da associação de antidiabéticos, assim como quais os benefícios que poderia trazer para um doente. Posto isto, o intuito deste tema será averiguar o benefício da associação de metformina/sitagliptina, quando em comparação com a administração destes fármacos em separado e, apresentar este projeto à equipa da FGPA, sob a forma de uma formação interna.

### **2.1.2. Desenvolvimento**

De acordo com a OMS, em 2019, a diabetes foi a direta causa de morte de cerca de 1.5 milhões de pessoas, sendo a nona maior causa de morte a nível mundial (42). Em continuidade, a prevalência mundial da diabetes é estimada em 9,3%, a qual prevê-se aumentar para 10,2% até 2030. Sabe-se ainda que a mesma é maior em áreas urbanas (10,8%) que rurais e, também, maior em países desenvolvidos (10,4%) do que países em desenvolvimento (4,0%) (60). Em 2015, a prevalência da diabetes na população portuguesa, com idade entre os 25 e 74 anos, era de 9,8% e, notou-se ser mais alta nos homens do que nas mulheres (12,1 vs 7,8 %). Sabe-se também que é maior em indivíduos que apresentam baixa escolaridade e sem atividade profissional (61).

As biguanidas são uma classe de compostos utilizados como hipoglicemiantes, dentro da qual a Metformina se insere. A Metformina, de fórmula molecular  $C_4H_{11}N_4$ , trata-se de um composto com uma solubilidade de 1,38mg/ml a 25°C, em água (facilmente solúvel) apresenta um peso molecular de 129,19 g/mol, 3 doadores de hidrogênio e 1 aceitador de hidrogênio, respeitando assim a regra dos cinco de Lipinski, a qual é confirmada pela sua biodisponibilidade de cerca de 50-60% (62,63,64,65). A Metformina tem a sua origem numa planta, designada por *Galega officinalis L.*, de nome comum Arruda-Caprária (66), a qual tem a sua origem no Médio Oriente. Trata-se de uma planta invasiva que cresce melhor em áreas bem irrigadas, apresentando vários caules e, flor de cor branca e roxa, podendo atingir até 2 metros de altura (67). Trata-se de uma classe de fármacos com efeito anti-hiperglicemiante, atuando quer na hiperglicemia basal quer na hiperglicemia pós-prandial, exercendo portanto, a sua ação em diversos níveis (65,68).

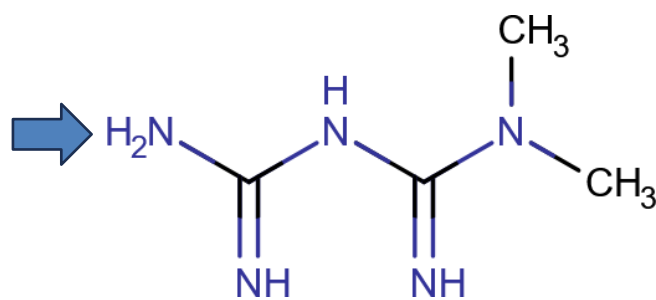


Figura 3 – *Galega officinalis* L. à esquerda (66), estrutura molecular da Metformina à direita (64)

A nível celular, a Metformina é um ativador da proteína cinase ativada, a qual é ativada pelo AMPK, com isso, aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose na membrana (65).

As cinases são proteínas mediadoras que transferem fosfato de moléculas dadoras para moléculas recetoras (moléculas alvo), funcionando assim como um intermediário energético (são responsáveis pela fosforilação) (69).

A nível tecidual, a Metformina diminui a resistência à insulina, facilitando assim a captação de glucose periférica para os tecidos, reduzindo assim a gliconeogênese hepática. A nível intestinal, apresentam também um estímulo da libertação de incretinas e, ainda, diminuição da absorção de glucose e diminuição da secreção de ácidos biliares (65,68).

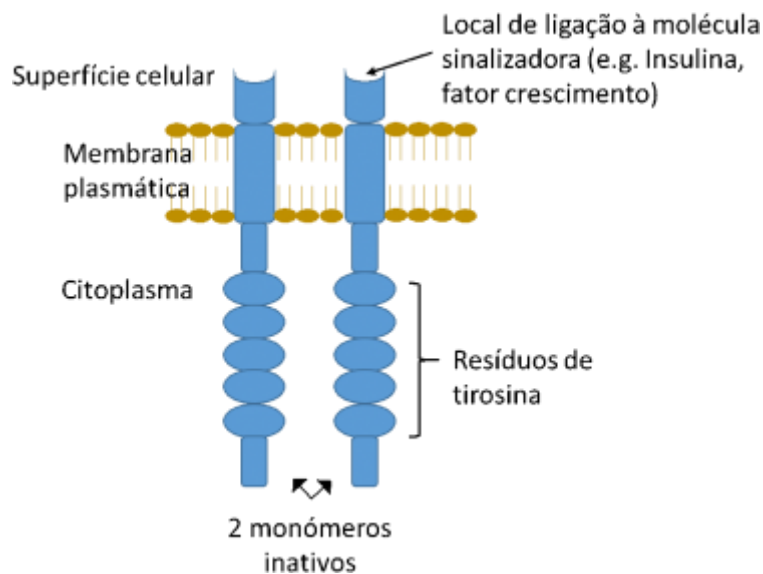


Figura 4 – Exemplo esquemático de uma proteína cinase, retirado de (70)

Não obstante, outro efeito conhecido da metformina passa por promover a perda de peso moderada, fazendo desta uma ótima escolha em pacientes com DM2 obesos ou, com excesso de peso (64).

Referente à administração, a dose habitual compreende 500mg ou 850mg de fármaco, duas ou três vezes ao dia, administrados por via oral após as refeições. Em seguida, com o decorrer do tratamento, a posologia deve ser reajustada com base nos valores de glicemia observados. A dose máxima recomendada é de 3g por dia, tomado em 3 doses divididas (65).

Este fármaco está contra-indicada em doentes com insuficiência renal aguda ou qualquer condição que possa alterar a função renal (ex: desidratação ou infecção), condições que possam causar hipoxia tecidual (ex: insuficiência respiratória ou tecidual), assim como insuficiência hepática (65). Sabendo que a Metformina altera o microbioma intestinal (65), adicionar probióticos/prebióticos à terapia com Metformina pode amplificar os seus efeitos antidiabéticos e diminuir as suas reações adversas (71). Em continuidade, este fármaco induz um déficit em Vit. B12 (72), o qual é recomendado a sua suplementação (68).

Passando para a Sitagliptina, esta trata-se de uma molécula de síntese, patenteada pela Merck em 2006, sob o nome comercial Januvia®, tendo como intuito ser um inibidor seletivo da DPP-4 (73). A sitagliptina, de fórmula molecular  $C_{16}H_{15}F_6N_5O$ , trata-se de um composto com uma solubilidade de 0,034 mg/ml a 25°C, em água, apresentando o peso molecular de 407,31 g/mol. Apresenta 1 dador de hidrogênio e 10 aceitadores de hidrogênio, respeitando assim a regra dos cinco de Lipinski, o qual é confirmado pela sua biodisponibilidade de cerca de 87% (63, 73, 74, 75).

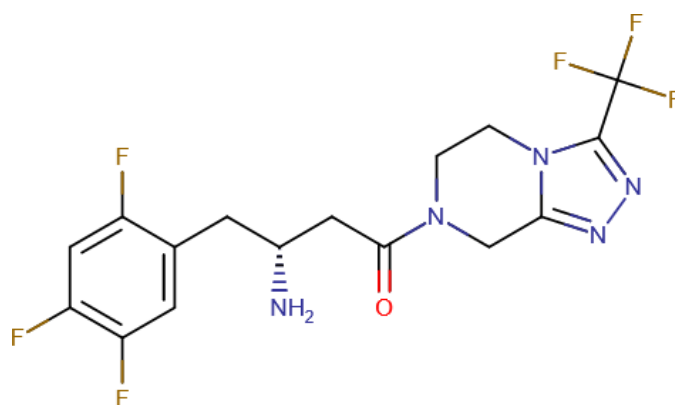


Figura 5 – Estrutura molecular da Sitagliptina (73)

Sabendo que a sitagliptina foi desenvolvida de modo a ser um inibidor da DPP-4, o seu mecanismo antidiabético passa pela inibição da mesma. Posto isto, ao inibir-se esta enzima, faz-se com que não haja uma molécula inibidora das incretinas, isto pois a enzima DPP-4 é responsável pela inativação das incretinas. Em continuidade, ao inibir-se a inibição das incretinas, faz-se com que se aumente o tempo de semivida das incretinas, GLP-1 e GIP, respetivamente, isto é, aumentando a sua biodisponibilidade (76).

As hormonas incretinas, GLP-1 e GIP, são libertadas pelo intestino ao longo do dia e, observa-se um incremento dos seus níveis em resposta a uma refeição, fazendo assim, parte da homeostase glicêmica, isto pois, quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP fazem aumentar a síntese e libertação de insulina a partir de células beta pancreáticas (76).

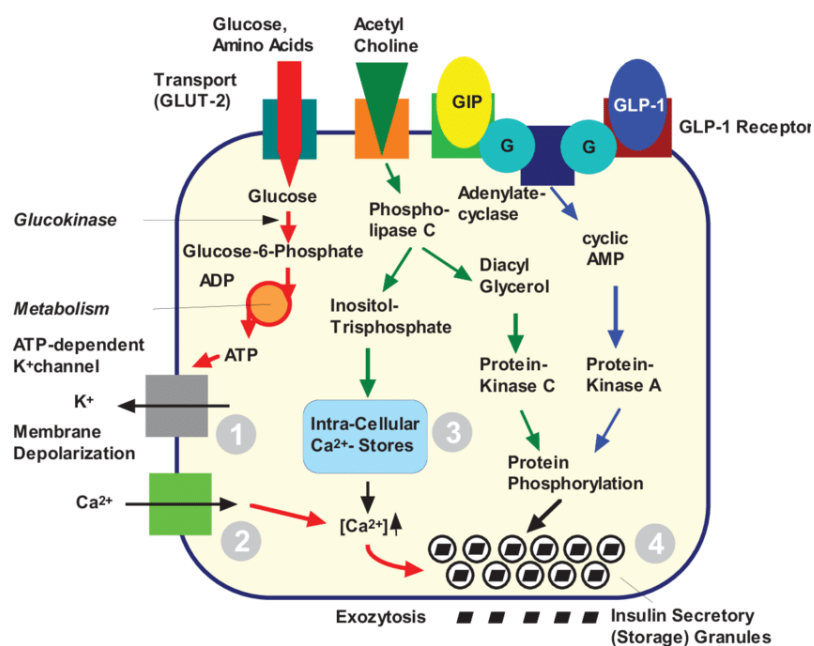


Figura 6 – Mecanismo intracelular mediado pelas incretinas, retirado de (77)

Este fármaco apresenta a posologia de 100mg por dia, tomada em dose única ou, repartida em 2 doses, sendo contraindicada em doentes com insuficiência renal, isto pois, é excretada por esta via, logo, em doentes incapacitados/capacidade diminuída, será necessário diminuir a dose, de modo a obter-se os mesmos valores plasmáticos que em doentes com esta capacidade normalizada (78). Para além disso, a sitagliptina tem sido associada a um maior risco de desenvolver pancreatite aguda, logo, os doentes devem ser alertados para este acontecimento e, ser educados conforme os sintomas característicos, visto que, caso aparecem, a sua terapia deve ser descontinuada (78).

Sendo o DMT2 uma doença progressiva, a maioria dos pacientes experiencia deterioração do controle glicêmico ao longo do tempo, tornando assim necessária a utilização de terapia combinada (79).

Estes fármacos apresentam efeitos complementares, visto que a Metformina atua diminuindo a produção de glucose hepática e, aumenta a sensibilidade à insulina, enquanto que a Sitagliptina funciona inibindo a lise de incretinas e, aumenta a secreção de insulina. Em continuidade, estes dois fármacos apresentam uma combinação por efeito aditivo, o

que significa que o resultado obtido pela soma dos dois fármacos é equivalente à soma dos seus efeitos, quando administrados em separado (80).

Este medicamento apresenta deve de ser administrado conforme o regime atual do doente, assim como a sua tolerabilidade ao mesmo, sem exceder a dose diária máxima recomendada de 100mg de Sitagliptina. A sua posologia corresponde à administração, por via oral, duas vezes ao dia, após as refeições, de modo a reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina (81).

Quanto aos ensaios de identificação destes fármacos, foi desenvolvido um método espectrofotométrico, exato e preciso, de nome “Q-Absorbance Ratio Method”, o qual estima em simultâneo o rácio destes dois compostos, em solução. Em continuidade, é utilizada o comprimento de onda de 237 nm para a Metformina ( $\lambda$  max), assim como, é utilizado o comprimento de onda de 253,26nm como ponto de igual absorção para os dois compostos. De igual modo, os dois compostos mostram linearidade, quanto à Metformina, para concentrações entre 5-25 $\mu$ g/ml e, para a Sitagliptina, a concentrações entre 0,5-25 $\mu$ g/ml. Para este método, o grau de erro aceite, de modo a obter-se precisão e exatidão, tem de ser menor que dois por cento (<2%). O método em questão é recomendado para análise de rotina, visto que, para além de ser exato e preciso, mostra-se ser também, rápido e simples (82). No estudo em questão, o diluente utilizado foi o metanol, visto que as concentrações dos compostos são calculadas em meio líquido (Lei de Lambert-Beer) (82).

Segue abaixo a linearidade observada, para as respetivas grandezas:

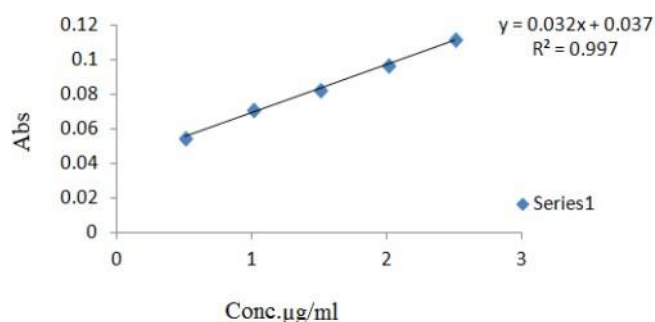


Figura 7 – Curva de calibração para a Metformina, a 253,26nm em metanol, retirado de (82)

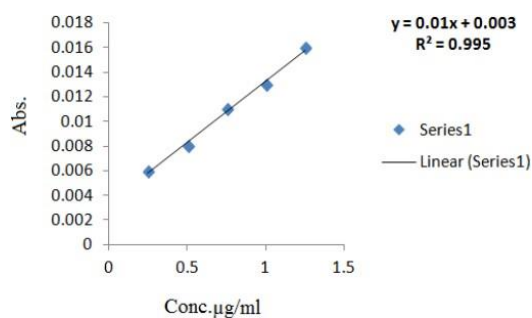


Figura 8 – Curva de calibração para a sitagliptina, a 237,14nm em metanol, retirado de (82)

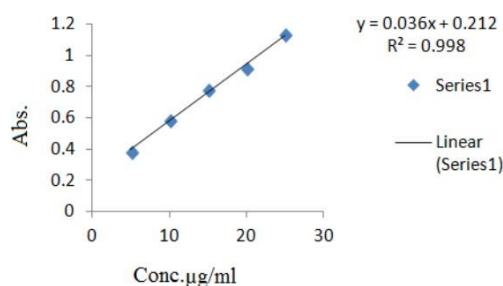


Figura 9 – Curva de calibração para a sitagliptina, a 253,26nm em metanol, retirado de (82)

Posto isto, a concentração de xenobiótico é, portanto, calculada com base em fórmulas empíricas, descritas por Hinge M. e Patel K. (82).

### **2.1.3. Conclusão**

O regime combinado de Metformina/Sitagliptina mostrou-se ser mais eficaz em reduzir a HbA1c, a glucose em jejum e a resistência à insulina (79), apresentando assim um efeito aditivo. Não obstante, a toma deste medicamento em associação, também acarreta o benefício de ser toma única, o qual torna-se uma forma mais simples e cômoda para doentes polimedicados (normalmente é o que se verifica). A apresentação feita na FGPA encontra-se em anexo.

## **Tema 2 – Tratamento do alcoolismo com Naltrexona**

### **2.2.1. Contextualização**

O alcoolismo define-se como sendo “um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de álcool, tipicamente associado a diferentes sintomas” (83).

Mundialmente, cerca de 3 milhões de mortes por ano resultam do uso de álcool, representando assim 5,3% de todas as mortes. Existem diferenças de gênero na mortalidade e morbidade relacionadas com o mesmo, bem como nos níveis e padrões de consumo. A percentagem de mortes nos homens corresponde a 7,7% em comparação com 2,6%, em mulheres. A título de curiosidade, o consumo total de álcool per capita em 2016, mundialmente, apresentou-se com uma média de 19,4 litros de álcool puro para homens e 7,0 litros para mulheres (84).

Em virtude do enquadramento histórico-cultural, é de conhecimento que o álcool e as bebidas alcoólicas tenham aparecido por volta de 30.000 a.C., no período paleolítico, visto que o Homem descobriu os efeitos da ingestão de mel fermentado, atualmente conhecido por hidromel, o qual, rapidamente começou a ser produzido, pelo processo natural de fermentação. Desde então, várias nações contribuíram para a melhoria deste processo, desde os egípcios e gregos. Posto isto, com o aparecimento das bebidas alcoólicas na Europa, a qual foi introduzida, primeiramente, pelos povos árabes na idade média, estes introduziram o processo de destilação, surgindo assim novas bebidas com um teor alcoólico maior (85) .

A fermentação é o processo pelo qual um fungo se alimenta, isto pois, utiliza glucose como substrato e, origina calor (energia), assim como, metabolitos. Uma das maiores características da *S. cerevisiae* (levedura de padeiro), é o facto de converter rapidamente açúcar em etanol e dióxido de carbono, ambos em meio anaeróbio e aeróbio. Em condições aeróbicas, a respiração torna-se possível, tendo como aceitador final de elétrões o oxigênio. Todavia, a *S. cerevisiae* apresenta fermentação alcoólica até à glucose se encontrar num nível muito baixo. Este efeito é designado de “crabtree effect” e, as leveduras pelas quais apresentam este traço são designadas de “crabtree-positive”. Ou

seja, consoante os metabolitos, resultantes do processo de fermentação, podemos classificar as leveduras em “crabtree-positive” e “crabtree-negative” (86).

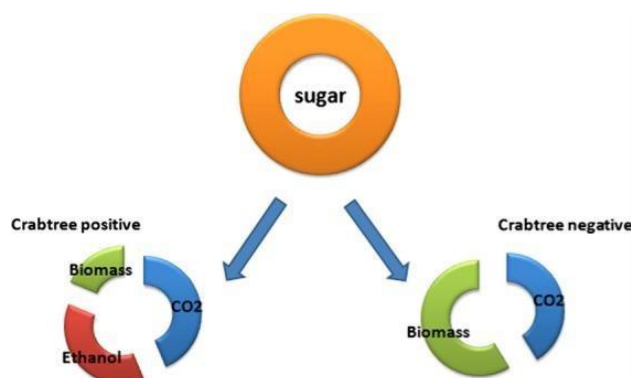


Figura 10 – Esquematização do processo de fermentação alcoólica, tendo em conta o “crabtree-effect”, retirado de (86)

A crab apple tree, de nome científico *Malus sylvestris*, é um símbolo de fertilidade e prazer e, a mesma, esta árvore é associada ao amor e ao casamento. Esta apresenta-se como um dos ancestrais da maçã comum, é uma árvore que consegue viver até aos 100 anos, podendo chegar até aos 10m de altura. Tem um aspeto irregular, redonda e ampla, apresentando uma cor castanha acinzentada. Este “crabbed appearance” advém do seu fruto “crab apple” e a mesma funciona de hospedeiro para muitas espécies microbianas (87).



Figura 11 – Flores da Crab apple tree à esquerda, fruto da mesma à direita, retirado de (87)

Em continuidade, pelo menos três linhagens de leveduras desenvolveram este efeito, apresentando a capacidade metabólica de produzir etanol, ambas na presença de oxigênio e, no excesso de glucose (86). É de notar que, apesar destas linhagens terem-se separado há milhares de anos atrás (mys), ainda assim apresentam características paralelas metabólicas, como é o caso do “crabtree-effect” (86).

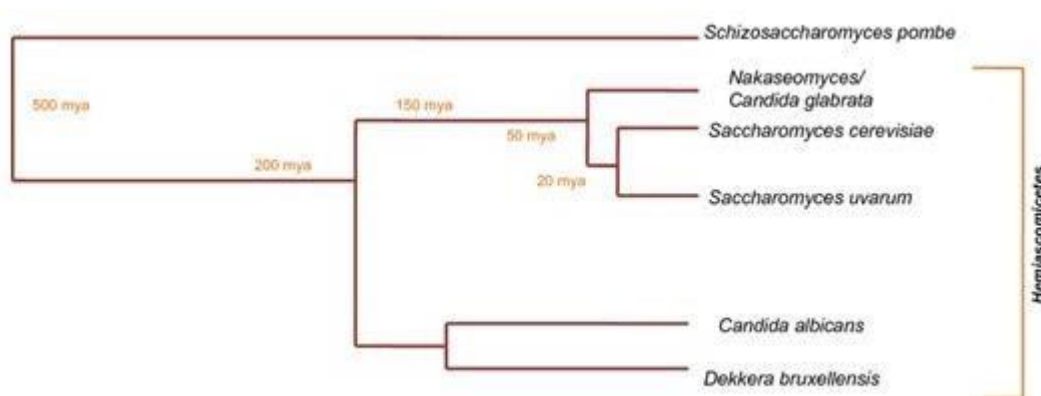


Figura 12 – Relação filogenética das leveduras que apresentam o “crabtree-effect”, retirado de (86)

Em relação à destilação, esta trata-se de um processo de separação de componentes de uma mistura, através da evaporação e condensação seletiva. A separação tem por base a diferença na volatilidade das misturas, o qual, no caso de uma bebida fermentada, como o álcool é mais volátil que a água, evapora e condensa primeiro, originando assim uma nova mistura, de teor alcoólico mais elevado (88).

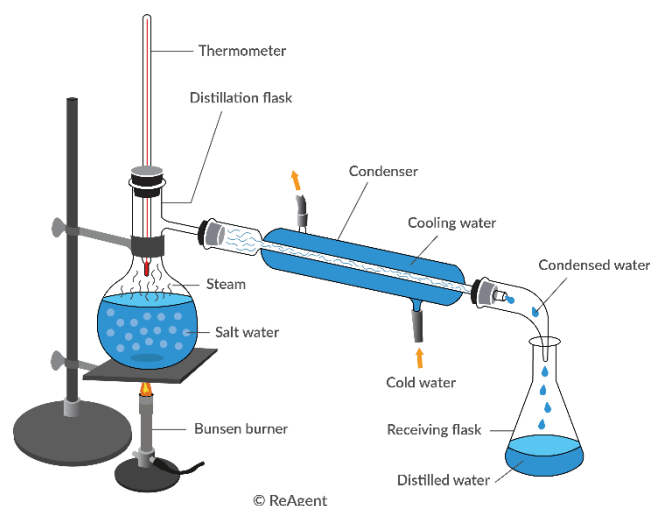


Figura 13 – Esquemática do processo de destilação, retirado de (89)

Embora ambos os processos de fermentação e destilação já fossem conhecidos, assim como a existência de bebidas de alto teor alcoólico, havia a crença de que as doenças do corpo só poderiam ser curadas através da intervenção divina, recorrendo-se ao uso de vinho, óleos vegetais e, ervas, ao adjuvante de orações. Com isto, as bebidas de alto teor alcoólico eram utilizadas apenas para fins terapêuticos e, a sua utilização cresceu durante a idade média, juntamente com a ascensão do cristianismo (85). Quanto a Portugal, a história do vinho português tem início muito antes da nacionalidade, isto pois, pensa-se que a vinha tenha sido cultivada por volta de 2 000 a.C., pelos Tartessos, em terras da Península Ibérica (85).



Figura 14 – Vinhas no alto Douro, Porto, Portugal, retirado de (90)

A literatura corrobora o facto de, apesar do alcoolismo ser conhecido desde tempos remotos, o mesmo era ignorado, isto pois, a única perturbação a ser evitada era, de facto, a embriaguez (85). Contudo, atualmente sabe-se que o consumo de álcool é um fator causal de mais de 200 doenças, lesões e outras condições de saúde. Beber álcool está associado a um maior risco de desenvolver problemas de saúde, tais como transtornos mentais (depressão e demência), cirrose hepática, doenças oncológicas e cardiovasculares, imunodepressão, entre outras, assim como síndrome alcoólica fetal (neonatos apresentam deformações físicas e deficiências no SNC (91) ). O seu uso, também, pode resultar em danos para as outras pessoas sem ser o próprio indivíduo, tal como membros familiares, amigos, colegas ou estranhos, visto que o seu consumo excessivo está relacionado com comportamentos agressivos, exclusão social e ainda, acidentes de trânsito (83, 84) .

Consoante o consumo do indivíduo, podemos classificar a sua relação com o álcool em diversos níveis, tais como: abstinência, consumo moderado, consumo nocivo, consumo excessivo e, dependência. A abstinência é caracterizada pela ausência de álcool ao longo da vida ou na atualidade, sendo definida como a ausência de consumo de qualquer bebida alcoólica nos últimos 12 meses(85). O consumo moderado é caracterizado como consumo de bebidas alcoólicas que não ultrapassa os 20g de álcool por dia, existindo pelo menos dois dias semanais no qual o indivíduo se abstém do consumo, sendo este o nível socialmente aceite(85). O consumo nocivo é definido como sendo um padrão de consumo que causa danos físicos e psíquicos, sem dependência, sendo caracterizado pela ocorrência de uma intoxicação aguda. Neste, insere-se o *binge drinking*, no qual os indivíduos consomem uma grande quantidade de álcool, num curto espaço de tempo, com o objetivo de embriaguez, sendo portanto, atingido através da ingestão de pelo menos 60g de álcool, numa ocasião (85). Quanto à dependência, esta é caracterizada pela necessidade acrescida de beber álcool, sem controlo algum, com desprezo pelas consequências equiparadas (85). Normalmente, é associada a que, se o indivíduo tentar parar repentinamente, origine o síndrome da abstinência, o qual é um conjunto característico de sinais e sintomas que ocorrem derivado da interrupção do consumo de substâncias aditivas, desencadeando tremores, suores, náuseas e vômitos, irritabilidade, ansiedade e cefaleias (83).

Os sintomas do consumo excessivo de álcool são diversos e incluem: náuseas, lapsos de memória, depressão do SNC e excitação (atua no centro de recompensa cerebral), dor de cabeça, desidratação, falta de coordenação motora e lentidão dos reflexos, visão dupla, perda de equilíbrio, entre outros. Posto isto, a sua dependência pode manifestar-se como incapacidade de reduzir o seu consumo, tolerância (levando a uma maior ingestão) e, falta de coordenação física (83). Para além disso, já foi estabelecida uma relação causal entre o consumo de álcool e a incidência de doenças infecciosas, como por exemplo tuberculose e HIV (84).

A ideia para a realização deste tema surgiu no seguimento de um atendimento ao balcão da FGPA, em que o doente apresentou uma receita eletrónica, pedindo o “medicamento que inibe o álcool”. Não sabendo do que se tratava, foi feita, por mim, uma breve pesquisa e, cheguei à conclusão de que se tratava da naltrexona. Logo, este tema tem como intuito explorar o facto deste medicamento ser utilizado na síndrome do alcoolismo.

### **2.2.2. Desenvolvimento**

O etanol, de linguagem corrente álcool ou álcool etílico, apresenta a fórmula molecular  $C_2H_6O$ , trata-se de um composto com uma solubilidade de 579,9mg/ml a 25°C, em água (facilmente solúvel), apresenta um peso molecular de 46,07 g/mol, 1 dador de hidrogênio e 1 aceitador de hidrogênio, respeitando assim a regra dos cinco de Lipinski, o qual é confirmado pela sua farmacocinética, isto pois é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. Segue a sua estrutura química (63, 92, 93):

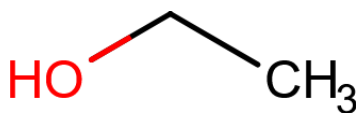


Figura 15 – Estrutura química do etanol (92)

O etanol é geralmente utilizado como desinfetante tópico ou antisséptico de superfícies, assim como solvente de fármacos com baixa solubilidade em água (92). A sua

ação bactericida e fungicida é atribuída à sua capacidade de desnaturar e coagular proteínas, produzindo assim a lise osmótica da célula, verificando-se o melhor efeito para concentrações entre 65-80%. Paradoxalmente, concentrações acima produzem um efeito menor, isto pois é necessário água para o processo de desnaturação (94).

Em continuidade, o etanol é comumente utilizado em bebidas alcoólicas, com o intuito de ser utilizado de forma recreativa. O seu mecanismo de ação passa pela sua ligação aos receptores de acetilcolina, dopamina, serotonina, GABA e NMDA, o qual explica os seus efeitos sobre a dependência, bem-estar e euforia. Os seus efeitos sedativos são marcados pela ligação aos receptores GABA e de glicina, com ação agonista e, ação antagonista dos recetores NMDA (92).

As bebidas alcoólicas são bebidas que contêm etanol e, podem dividir-se em duas categorias: as obtidas por fermentação e, as obtidas por destilação. Em relação à primeira categoria, estas são bebidas que são obtidas através da fermentação alcoólica de sumos açucarados, provenientes de vegetais, tubérculos, fruta e, até mesmo cereais. Não obstante, quanto à segunda categoria, esta trata-se de bebidas que são obtidas pelo processo de destilação, o qual é aplicado a bebidas que foram obtidas da primeira categoria, obtendo-se então uma bebida de maior teor alcoólico (aumenta a concentração). Assim, o teor alcoólico de uma bebida representa a percentagem volumétrica de etanol puro existente num litro de bebida, variando, portanto, de bebida para bebida (85).

Quanto à Naltrexona, esta apresenta uma fórmula molecular  $C_{20}H_{23}NO_4$ . Trata-se de um composto com uma solubilidade de 3,07 mg/mL na forma neutra, e de, 100 mg/mL na forma de sal, a 25°C. Em água, apresenta um peso molecular de 341,40 g/mol, 2 doadores de hidrogênio e 5 aceitadores de hidrogênio, respeitando assim a regra dos cinco de Lipinski, sendo confirmado pela sua boa absorção gastrointestinal. Segue a sua estrutura molecular (63, 95, 96):

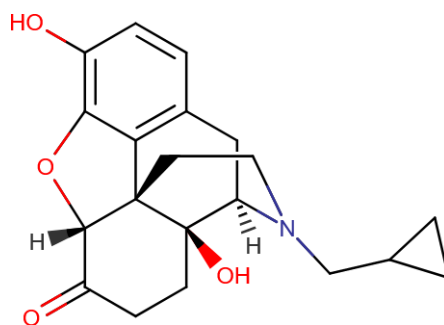


Figura 16 – Fórmula estrutural da Naltrexona (95)

De modo a compreender-se a Naltrexona, torna-se imprescindível abordar o antagonista opióide de referência Naloxona, a qual é a versão de curta ação da Naltrexona, isto pois, a Naloxona apresenta quatro horas de semi-vida, enquanto a Naltrexona apresenta treze horas de semi-vida. Quando primeiramente sintetizada, a Naloxona foi um medicamento novidade, isto pois, esta compete pelos recetores opióides  $\mu$  do SNC, bloqueando assim os efeitos dos mesmos, isto pois, sendo um antagonista dos recetores, têm o potencial de reverter os efeitos danosos de uma overdose de opióides (97).

A naloxona foi sintetizada e patenteada em 1963 pelos Endo Laboratories e, em 1971, foi adotada como tratamento de emergência padrão, pela Food and Drugs Administration, para reversor de overdose opióide. Até recentemente, a Naloxona era apenas utilizada por meios intravenosos, contudo, em 2014, foi aprovado o seu uso subcutâneo, de modo a permitir a administração pelo indivíduo (97).

Antes do aparecimento da Naloxona, a Metadona era a única medicação disponível no combate à dependência opióide. Contudo, a metadona é um agonista opióide de longa ação, o qual saciava o *craving* opioide, experienciado pelos toxicodependentes, sem produzir um *high*, nem uma degradação cognitiva tão grande, quanto a morfina (contudo em alguns casos, o facto não se experienciou, devido à variabilidade genética, daí o potencial de abuso). Contudo, esta requer uma grande monitorização, visto que combinada com outro tipo de drogas recreativas, pode levar à morte. Em virtude de continuidade, a Naltrexona, sendo um antagonista dos recetores  $\mu$  opióides, não apresenta a sedação e euforia da Metadona e, com isto, verifica-se ser uma melhor alternativa, dadas as circunstâncias (97).

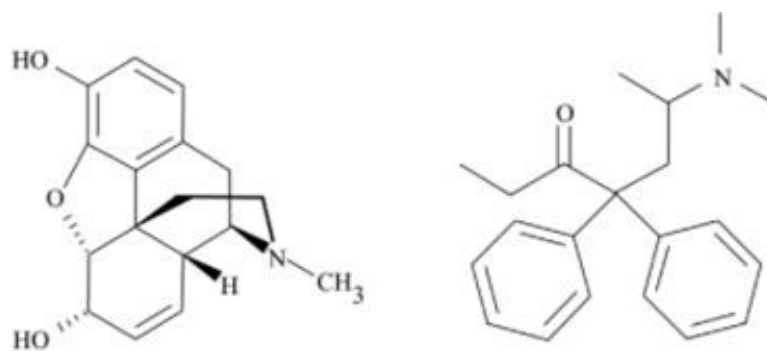


Figura 17 – Fórmula estrutural da morfina à esquerda, seguida da fórmula estrutural da metadona à direita, retirado de (98)

A Naltrexona é facilmente absorvida por via oral, contudo, sofre um grande efeito de primeira passagem hepática, resultando assim numa fraca biodisponibilidade de cerca de 5-40%. Apresenta ligação às proteínas plasmáticas na ordem dos 21% e, é facilmente distribuída pelo corpo (volume de distribuição de 1350L, determinado por via intravenosa). Quanto à excreção, a via renal é a via maioritária, contando com cerca de 53-70% da dose administrada oralmente, sendo o resto eliminado por via fecal. É metabolizada por via hepática, através do metabolismo de fase I CYP450, formando o metabolito ativo 6-beta-naltrexol, os quais apresentam uma semivida de 4 horas (naltrexona) e 13 horas (6-beta-naltrexol) (99, 95). Segue a estrutura química do 6-beta-naltrexol (100):

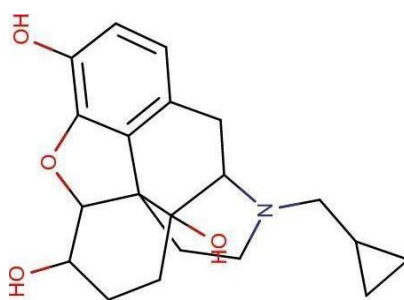


Figura 18 – Fórmula estrutural do 6-beta-naltrexol, retirado de (100)

Em relação à farmacodinâmica, a Naltrexona é um fármaco antagonista opiáceo de síntese, cuja molécula deriva da Naloxona (antagonista opiáceo por excelência). Atua, portanto, por competição com os opiáceos, pelos receptores opióides, sendo um antagonista dos recetores opióides  $\mu$ , e também, um antagonista fraco dos recetores kappa e delta (pois apresenta pouca afinidade), localizados no sistema nervoso central e periférico, prevenindo ou suprimindo os efeitos habituais dos opiáceos, como a dependência, euforia e miose (95, 101). Em virtude de continuidade, a naltrexona bloqueia os efeitos dos opióides e previne a intoxicação, assim como a dependência. A mesma, também, modifica o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, de modo a suprimir o consumo de etanol (95). Segue a estrutura química da Naloxona (101):

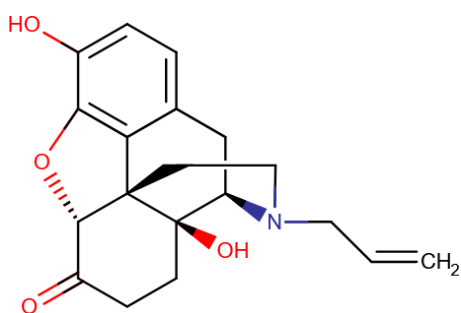


Figura 19 – Fórmula estrutural da Naloxona (101)

Portanto, esta classe de antagonistas são utilizados na redução da necessidade de consumo de bebidas alcoólicas, com o objetivo de reduzir o risco de recidiva, manter a abstinência e diminuir o desejo de ingestão de álcool, sendo a posologia aconselhada de 50 mg/dia de Naltrexona, até três meses (101). Segue a diferença estrutural entre Morfina e Naltrexona (102):

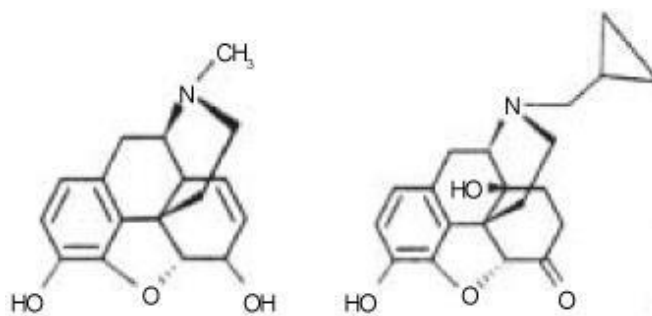


Figura 20 – Fórmula estrutural da morfina à esquerda, seguida da fórmula estrutural da naltrexona à direita, retirado de (102)

É habitual que as pessoas, das quais abusam de bebidas alcoólicas, apresentam a função hepática alterada, logo antes e durante o tratamento, é recomendada a monitorização da função hepática (101). Em continuidade, não deve ser utilizada em doentes com insuficiência renal ou em grávidas/amamentação (103).

Para além de medicação que atue na dor, como por exemplo, sedativos, a naltrexona, em princípio, não causa interações ou problemas associada a outra medicação e, se necessário, pode ser utilizada em conjunto com antidepressivos (103).

Em relação à operação de máquinas, à partida, a mesma não interfere com essa habilidade, isto pois não se trata de um sedativo. Contudo, devido à variabilidade genética existente na população, algumas pessoas sentem-se sonolentas ou apresentam tonturas, o que torna sensato averiguar primeiro os efeitos no doente, antes de operar maquinaria pesada, como por exemplo, conduzir (103).

Quanto aos ensaios de identificação da naltrexona, o porquê da sua identificação advém de, às vezes ser necessário, monitorizar o tratamento e o uso da medicação, por parte do doente. Sendo um antagonista opióide, a sua identificação passa por testes rápidos de cromatografia, podendo ser específico para a naltrexona ou, em conjunto com opiáceos (104).

### **2.2.3. Conclusão**

O cliente, pelo qual foi atendido na FGPA, estava em terapia com Naltrexona, visto que está indicada na síndrome do alcoolismo, de modo a diminuir o desejo da ingestão de bebidas alcoólicas, diminuir o risco de recidiva e, manter a abstinência.

### **Conclusão global**

Este estágio foi importante no sentido de perceber a importância do farmacêutico na comunidade, mais concretamente, ao serviço da farmácia comunitária, o qual passa pela promoção do uso correto e racional dos medicamentos.

Foram seis meses que permitiram não só a aplicação, mas também a aquisição de uma vasta gama de conhecimentos farmacêuticos e logísticos, os quais abrangeram desde o manuseamento de stock e realização de encomendas, até ao fabrico de manipulados, usados de forma *off-label*. Permitiu também adquirir e trabalhar todos os dias a habilidade de comunicar com as pessoas, perceber os seus problemas e, tentar ajudá-las da melhor forma, através da indicação farmacêutica.

A realização, quer das atividades, quer dos projetos, permitiram solidificar conhecimentos adquiridos ao longo de todo o percurso académico, assim como promovem uma melhor perceção da realidade da vida profissional.

A conclusão deste estágio permitiu fechar um capítulo na minha vida, permitindo assim que seja aberto o seguinte, referente à vida profissional, o qual irá ser feito com maior confiança nos meus conhecimentos e capacidades.

## Bibliografia

- 1 - Atnahs Pharma Netherlands B.V. (2005). Inderal 40 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-07-2022 pelo INFARMED). Atnahs Pharma: Denmark
- 2 - Martin, K., Blei, F., Chamlin, S. L., Chiu, Y. E., Frieden, I. J., Frommelt, P. C., Garzon, M. C., Kwon, E. K., MacLellan-Tobert, S., Mancini, A. J., Seefeldt, M., Sidbury, R., Siegel, D. H., Drolet, B. A., & Boucek, R. J. (2013). Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatric dermatology*, 30(1), 155–159. <https://doi.org/10.1111/pde.12022>
- 3- Yang, H., Hu, D. L., Shu, Q., & Guo, X. D. (2019). Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World journal of pediatrics : WJP*, 15(6), 546–558. 32 <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00285-9>
- 4- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 703-704
- 5 - Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 181-183
- 6 - Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 766-767.3.
- 7 - Probiotics: What you need to know. (2023). NCCIH. Obtido 28 de março de 2023, de <https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know>
- 8 - Yan, S., , Tian, Z., , Li, M., , Li, B., , & Cui, W., (2019). Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food & function*, 10(3), 1747–1759. <https://doi.org/10.1039/c8fo02163e>
- 9 - Shimizu, M., Hashiguchi, M., Shiga, T., Tamura, H. O., & Mochizuki, M. (2015). Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PloS one*, 10(10), e0139795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139795>

- 10 - Xiaogang, H., Sharma, M., Saif, I., Ali, G., Li, X., & Salama, E. S. (2022). The role of nutrition in harnessing the immune system: a potential approach to prevent cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 39(12), 245. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01850-5>
- 11 - Salari, A., Ghodrat, S., Gheflati, A., Jarahi, L., Hashemi, M., & Afshari, A. (2021). Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complementary therapies in clinical practice*, 44, 101443. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101443>
- 12 - Naseri, K., Saadati, S., Ashtary-Larky, D., Asbaghi, O., Ghaemi, F., Pashayee-Khamene, F., Yari, Z., & de Courten, B. (2022). Probiotics and synbiotics supplementation improve glycemic control parameters in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Pharmacological research*, 184, 106399. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106399>
- 13 - Leis, R., de Castro, M. J., de Lamas, C., Picáns, R., & Couce, M. L. (2020). Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*, 12(5), 1487. <https://doi.org/10.3390/nu12051487>
- 14 - Corgneau, M., Scher, J., Ritie-Pertusa, L., Le, D. T. L., Petit, J., Nikolova, Y., Banon, S., & Gaiani, C. (2017). Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(15), 3344–3356. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1123671>
- 15 - Steiner, N. C., & Lorentz, A. (2021). Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis. *International archives of allergy and immunology*, 182(9), 807–818. <https://doi.org/10.1159/000515352>
- 16 - Zuccotti, G., Meneghin, F., Aceti, A., Barone, G., Callegari, M. L., Di Mauro, A., Fantini, M. P., Gori, D., Indrio, F., Maggio, L., Morelli, L., Corvaglia, L., & Italian Society of Neonatology (2015). Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 70(11), 1356–1371. <https://doi.org/10.1111/all.12700>

- 17 - Lehtoranta, L., Latvala, S., & Lehtinen, M. J. (2020). Role of Probiotics in Stimulating the Immune System in Viral Respiratory Tract Infections: A Review. *Nutrients*, 12(10), 3163. <https://doi.org/10.3390/nu12103163>
- 18 - Bustamante, M., Oomah, B. D., Mosi-Roa, Y., Rubilar, M., & Burgos-Díaz, C. (2020). Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 12(2), 325–334. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-9521-4>
- 19 - Mundula, T., Ricci, F., Barbetta, B., Baccini, M., & Amedei, A. (2019). Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10), 2449. <https://doi.org/10.3390/nu11102449>
- 20 - El Dib, R., Periyasamy, A. G., de Barros, J. L., França, C. G., Senefonte, F. L., Vesentini, G., Alves, M. G. O., Rodrigues, J. V. D. S., Goma, H., Gomes Júnior, J. R., Costa, L. F., Von Ancken, T. S., Toneli, C., Suzumura, E. A., Kawakami, C. P., Faustino, E. G., Jorge, E. C., Almeida, J. D., & Kapoor, A. (2021). Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition ESPEN*, 45, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.027>
- 21 - Den, H., Dong, X., Chen, M., & Zou, Z. (2020). Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging*, 12(4), 4010–4039. <https://doi.org/10.18632/aging.102810>
- 22 - Shi, X., Zhang, J., Mo, L., Shi, J., Qin, M., & Huang, X. (2019). Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine*, 98(15), e15180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015180>
- 23 - Zhang, M. M., Qian, W., Qin, Y. Y., He, J., & Zhou, Y. H. (2015). Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 21(14), 4345–4357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>
- 24 - Trivić, I., Niseteo, T., Jadrešin, O., & Hojsak, I. (2021). Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*, 180(2), 339–351. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03809-y>

- 25 - Newlove-Delgado, T. V., Martin, A. E., Abbott, R. A., Bethel, A., Thompson-Coon, J., Whear, R., & Logan, S. (2017). Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD010972. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010972.pub2>
- 26 - Wu, H. L., & Zhan, X. (2021). Systematic review with meta-analysis: Probiotics for treating acute diarrhoea in children with dehydration. *Journal of paediatrics and child health*, 57(3), 431–439. <https://doi.org/10.1111/jpc.15243>
- 27 - Dimidi, E., Christodoulides, S., Fragkos, K. C., Scott, S. M., & Whelan, K. (2014). The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 100(4), 1075–1084. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089151>
- 28 - Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *Journal of cellular physiology*, 233(3), 2091–2103. <https://doi.org/10.1002/jcp.25911>
- 29 - Sentenac, H. (2018). *Why you need both probiotics and prebiotics for good gut health and overall wellness (plus the best food sources)*. Food Revolution Network. Obtido 28 de março de 2023, de <https://foodrevolution.org/blog/probiotics-and-prebiotics/>
- 30 - *Probióticos, prebióticos e simbióticos: o que são?* (sem data). Lusíadas Saúde. Obtido 28 de março de 2023, de <https://www.lusiadas.pt/blog/prevencao-estilo-vida/nutricao-dieta/probioticos-pr-e-bioticos-simbioticos-que-sao>
- 31 - Vieira, C. P., Rosario, A. I. L. S., Lelis, C. A., Rekowsky, B. S. S., Carvalho, A. P. A., Rosário, D. K. A., Elias, T. A., Costa, M. P., Foguel, D., & Conte-Junior, C. A. (2021). Bioactive Compounds from Kefir and Their Potential Benefits on Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 9081738. <https://doi.org/10.1155/2021/9081738>
- 32 - Sruthi, M. (2022). *Why is Kefir bad for you?* MedicineNet. Obtido 14 de abril de 2023, de [https://www.medicinenet.com/why\\_is\\_kefir\\_bad\\_for\\_you/article.htm](https://www.medicinenet.com/why_is_kefir_bad_for_you/article.htm)

- 33 - Milk Kefir grains Troubleshooting FAQ. (2022). Cultures For Health. Obtido 14 de abril de 2023, de <https://culturesforhealth.com/blogs/learn/milk-kefir-milk-kefir-grains-troubleshooting-faq-advice>
- 34 - *How quickly do probiotics work?* (2020). MedicalNewsToday. Obtido 14 de abril de 2023, de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/how-long-does-it-take-for-probiotics-to-start-working>
- 35 - *Doenças da tireoide: prevenção, sintomas e tratamento.* (2018). Médis. Obtido 10 de abril de 2023, de <https://www.medis.pt/mais-medis/saude-e-medicina/doencas-da-tireoide-prevencao-o-sintomas-e-tratamento/>
- 36 - Lemos, M. (2021). *T3 e T4: o que são, para que servem e quando o exame é indicado.* Tua Saúde. Obtido 10 de abril de 2023, de <https://www.tuasaude.com/t3-e-t4/>
- 37 - *Hipotiroidismo.* (2022). Cuf. Obtido 10 de abril de 2023, de <https://www.cuf.pt/saude-a-z/hipotiroidismo>
- 38 - *Hipertiroidismo.* (2022). Cuf. Obtido 10 de abril de 2023, de <https://www.cuf.pt/saude-a-z/hipertiroidismo>
- 39 - Sociedade J. Neves, Lda. (2007). Neo-Tiroimade 0,025 mg Comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 05-05-2008 pelo INFARMED). Paio Pires: Sociedade J. Neves Portugal
- 40 - *Decreto-Lei no 72/91, de 8 de Fevereiro.* Diário da República: II série, No 145 (2003). Obtido 10 de abril de 2023, de [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- 41 - *Diabetes.* (2023). World Health Organization (WHO). Obtido 1 de abril de 2023, de <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
- 42 - *Diabetes.* (2023). World Health Organization (WHO). Obtido 1 de abril de 2023, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 43 - *Diabetes mellitus type 2 (non-insulin dependent, mature age onset).* (2006). HealthEngine Blog. Obtido a 1 de abril de 2013, de <https://healthinfo.healthengine.com.au/diabetes-mellitus-type-2-non-insulin-dependent-mature-age-onset>
- 44 - *Symptoms & causes of diabetes.* (2023). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Obtido a 1 de abril de 2013, de

<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/symptoms-causes>

- 45 - Sousa, S. M. (2022). *Dia mundial da diabetes*. Ordem Dos Enfermeiros - Região Autónoma Dos Açores. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://www.ordemenfermeiros.pt/acoresh/noticias/conteudos/dia-mundial-da-diabetes-2022/>
- 46 - *Diabetes mellitus type 2 (non-insulin dependent, mature age onset)*. (2006). HealthEngine Blog. Obtido a 1 de abril de 2013, de <https://healthinfo.healthengine.com.au/diabetes-mellitus-type-2-non-insulin-dependent-mature-age-onset>
- 47 - Niemies, Al. (2023). *Taxa de glucose após refeição*. Mudando Diabetes. Obtido 21 dezembro de 2023, de <https://mudandodiabetes.com.br/dicas/qual-taxa-normal-glicose-apos-refeicoes/>
- 48 - American Diabetes Association (2018). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S137–S143. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>
- 49 - ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. (2018). *Obstetrics and gynecology*, 131(2), e49–e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
- 50- Hillier, T. A., Pedula, K. L., Schmidt, M. M., Mullen, J. A., Charles, M. A., & Pettitt, D. J. (2007). Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes care*, 30(9), 2287–2292. <https://doi.org/10.2337/dc06-2361>
- 51 - Wagner. (2004). Preeclampsia and Eclampsia. Core Em. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://coreem.net/core/preeclampsia-and-eclampsia/>
- 52 - *Norma no 002/2011 Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. (2023). SNS Serviço Nacional de Saúde. Obtido 1 de abril de 2023, de <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus>
- 53 - CDC. (2023). *Prediabetes - your chance to prevent type 2 diabetes*. Centers for Disease Control and Prevention. Obtido 1 de abril de 2023, de <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/prediabetes.html>

- 54 - *How do Venous and Arterial blood differ?* (2021). KauveryHospital; Kauvery Hospital. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://kauveryhospital.com/blog/heart-health/how-do-venous-and-arterial-blood-differ/>
- 55 - Whalan, J. E. (2015). Hematology Glossary. *A Toxicologist's Guide to Clinical Pathology in Animals* (pp. 109–143). Springer International Publishing
- 56 - American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- 57 - International Expert Committee (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 32(7), 1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- 58 - American Association for Clinical Chemistry. (2021). Hemoglobin A1c. Lab Tests Online. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://labtestsonline.org/tests/hemoglobin-a1c>
- 59 - CDC. (2022). *Diabetes risk factors*. Centers for Disease Control and Prevention. Obtido 1 de abril de 2023, de <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/risk-factors.html>
- 60 - Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- 61 - *Prevalência de Diabetes em Portugal*. (2017). Serviço Nacional de Saúde. Obtido 1 de abril de 2023, de <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/08/24/prevalencia-de-diabetes-em-portugal>
- /
- 62 - *Metformin (Compound)*. (2023). PubChem - National Center for Biotechnology Information. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091>

- 63 - Jayaram, B. & Co-workers. (2009). *Lipinski Rule of Five*. SCF.Bio. Obtido 4 de abril de 2023, de <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>
- 64 - *Metformin*. (2023). DrugBank Online. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00331>
- 65 - Merck, S.A. (2008). GLUCOPHAGE 500 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-10-2022 pelo INFARMED). Algés: Merck S.A. Portugal
- 66 - *Galega officinalis* L. (2023). Jardim Botânico UTAD. Obtido 4 de abril de 2023, de [https://jb.utad.pt/especie/Galega\\_officinalis](https://jb.utad.pt/especie/Galega_officinalis)
- 67 - *Galega officinalis* (goatsrue). (2019). CABI Digital Library. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/10.1079/cabicompendium.24756>
- 68 - Puckey, M. (2023). *Metformin*. Drugs.com. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://www.drugs.com/metformin.html>
- 69 – Pauli, F. P.; Barreiro, E. J.; Barbosa, M. L. C.\* Rev. Virtual Quim., 2018, 10 (5), 1280-1303. Data de publicação na Web: 11 de outubro de 2018 <http://rvq.sbg.org.br>
- 70 – Esteves, C. (2017). *Proteína tirosina cinase*. Knoow.net. Enciclopédia temática. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://knoow.net/ciencterravida/biologia/proteina-tirosina-cinase/>
- 71 - Seicaru, E. M., Popa Ilie, I. R., Căținean, A., Crăciun, A. M., & Ghervan, C. (2022). Enhancing Metformin Effects by Adding Gut Microbiota Modulators to Ameliorate the Metabolic Status of Obese, Insulin-Resistant Hosts. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 31(3), 344–354. <https://doi.org/10.15403/jgld-4248>
- 72 - Liu, Q., Li, S., Quan, H., & Li, J. (2014). Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PloS one*, 9(6), e100379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100379>
- 73- *Sitagliptin*. (2023). DrugBank Online. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB01261>
- 74- Sandoz Farmacêutica, Lda. (2023). Sitagliptina Sandoz 100 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-05-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sandoz Farmacêutica Portugal

- 75 - Thornberry, N. A., & Weber, A. E. (2007). Discovery of JANUVIA (Sitagliptin), a selective dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Current topics in medicinal chemistry*, 7(6), 557–568.  
<https://doi.org/10.2174/156802607780091028>
- 76 - *Sitagliptin (Compound)*. (2023). PubChem - National Center for Biotechnology Information. Obtido 4 de abril de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4369359#section=Computed-Properties>
- 77 – Neres, L. (2018). Efeitos adversos no tratamento da diabetes tipo 2. Universidade Federal de São Paulo. Campus Diadema
- 78 - Merck Sharp & Dohme B .V. (2012). Januvia 100 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-02-2012 pelo INFARMED). Haarlem: Merck Sharp & Dohme B .V. Países Baixos
- 79 - Saulsberry, W. J., Coleman, C. I., Mearns, E. S., Zaccaro, E., Doleh, Y., & Sobieraj, D. M. (2015). Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 69(11), 1221–1235.  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.12698>
- 80 - Wu, S., He, Y., Wu, Y., Ji, Y., Hou, L., Liu, X., Ge, Y., Yu, Y., Yu, Y., Wei, Y., Qian, F., Luo, Q., Feng, Y., Feng, Y., Wang, J., Huo, M., Li, H., Xue, F., & Liu, Y. (2022). Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs in children and adolescents with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 897776. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.897776>
- 81 - Sandoz Farmacêutica, Lda. (2023). Metformina + Sitagliptina Sandoz 1000 mg + 50 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-05-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sandoz Farmacêutica Portugal
- 82 – Hinge, M & Patel, K. (2016). Development and Validation of Spectrophotometry Method for Metformin and Sitagliptin by Absorbance Ratio Method.. *J Pharm Sci Bioscientific Res*. 2016. 6(5):733-739. ISSN NO. 2271-3681

- 83 - *Alcoolismo*. (2023). SNS 24. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://www.sns24.gov.pt/tema/dependencias/alcoolismo>
- 84 - *Alcohol*. (2022). World Health Organization. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- 85 – Afonso, S. C. G. (2012). *Alcoolismo*. Dissertação para obtenção do grau de mestre em enfermagem. Escola Superior de Enfermagem de Lisboa.
- 86 – Dashko, S., Zhou, N., Compagno, C., & Piškur, J. (2014). Why, when, and how did yeast evolve alcoholic fermentation?. *FEMS yeast research*, 14(6), 826–832. <https://doi.org/10.1111/1567-1364.12161>
- 87 – Woodland Trust. (2023). CrabApple. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.woodlandtrust.org.uk/trees-woods-and-wildlife/british-trees/a-z-of-british-trees/crab-apple/>
- 88 – Khan Academy. (2023). *Distillation*. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.khanacademy.org/science/ap-chemistry-beta/x2eef969c74e0d802:intermolecular-forces-and-properties/x2eef969c74e0d802:separation-of-solutions-and-mixtures-chromatography/v/distillation>
- 89 – Clifton, J. 2021. *What is the Distillation Process?* ReAgent. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.chemicals.co.uk/blog/what-is-the-distillation-process>
- 90 – Correia, R. 2022. *Portugal é o quinto país da UE com maior número de vinhas em 2020*. Vida Rural. AbilWays. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.vidarural.pt/destaques/portugal-ue-vinha-2020/>
- 91 - *Basics about FASDs*. (2022). Centers for Disease Control and Prevention. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html>
- 92 - *Ethanol*. (2023). DrugBank Online. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00898>
- 93 - *Ethanol (Compound)*. (2023). PubChem - National Center for Biotechnology Information. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/702>

- 94 - Gold, N. A., Mirza, T. M., & Avva, U. (2022). Alcohol Sanitizer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 95 - *Naltrexone*. (2023). DrugBank Online. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00704>
- 96 - *Naltrexone (Compound)*. (2023). PubChem - National Center for Biotechnology Information. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5360515>
- 97 – Srivastava, A. B., & Gold, M. S. (2018). Naltrexone: A History and Future Directions. *Cerebrum : the Dana forum on brain science*, 2018, cer-13-18.
- 98 – Questão aula. (2011). *Morfina-Metadona*. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://vestibulares.estrategia.com/public/questoes/morfina-metadona-sa55dcec0809/>
- 99 – Singh, D., & Saadabadi, A. (2023). *Naltrexone*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 100 - *Metabolite 6-beta-naltrexol*. (2023). DrugBank Online. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/metabolites/DBMET00760>
- 101 - *Naloxone*. (2023). DrugBank Online. Obtido 17 de abril de 2023, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB01183>
- 102 – Tanaka, P. P., & Moss, J.. (2008). O papel dos antagonistas periféricos dos opióides no tratamento da dor e nos cuidados perioperatórios. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 58(5), 533–547. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000500011>
- 103 – Naltrexone Patient-client information. 2020. Drug and Alcohol Services South Australia. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/72b3ac8040898bdc85f7bf222b2948cf/Naltrexone+information+sheet+2018.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROO-TWORKSPACE-72b3ac8040898bdc85f7bf222b2948cf-ml.c6w9>
- 104 - Naltrexone Drug Test. (2023) *HealthStreet*. Obtido 21 de dezembro de 2023, de <https://www.health-street.net/drug-tests/substances/opiate-inhibitors/naltrexone/>



## Anexos

### Anexo 1: Panfleto sobre probióticos

#### Precauções [42, 43, 44, 45]

1. Ao início da toma, pode experienciar obstipação, diarreia, flatulência e cólicas, visto que o organismo ainda não se adaptou
2. Para se notar efeitos significativos, é necessário a administração durante o período de 2 meses, visto que a colonização demora tempo a acontecer
3. Se é uma pessoa imunodeprimida (doença oncológica ou DST) consulte o seu médico para avaliar o seu risco/benefício, visto que está descrito poder aumentar o risco de infeções nestas situações

#### Referências Bibliográficas

1. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

2. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

3. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

4. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

5. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

6. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

7. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

8. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

9. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

10. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

11. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

12. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

13. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

14. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

15. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

16. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

17. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

18. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

19. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

20. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

21. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

22. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

23. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

24. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

25. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

26. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

27. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

28. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

29. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

30. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

31. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

32. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

33. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

34. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

35. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

36. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

37. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

38. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

39. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

40. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

41. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

42. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

43. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

44. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

45. Bazzani, M. et al. (2015) Probiotics: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.

Farmácia Garcia Parque Atlântico  
Dir. Técnica: Dra. Margarida Brum  
Elaborado por João Janeiro

Farmácia Garcia U PORTO  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## Próbioticos

Um pequeno hábito...



... de grandes benefícios

#### O que são probióticos? [1]

✓ Probióticos são bactérias e leveduras benéficas para a saúde

Podem ser:

1. Inativos (cápsulas / saquetas)
2. Vivos (iogurte / kefir)




#### Benefícios

- ✓ Diminui os níveis de triglicédeos e de LDL (mau colesterol) [2, 3, 4]
- ✓ Diminui o risco de cancro [5, 6, 7]
- ✓ Melhora os níveis glicémicos [4, 8, 9]
- ✓ Melhora a intolerância à lactose [10, 11]
- ✓ Melhora os sintomas de doenças auto-imunes; ex: eczema [12, 13, 14]
- ✓ Estimula o sistema imunitário [15, 16]
- ✓ Previne o mau hálito e infeções bucais; ex: cáries [17, 18]
- ✓ Tem efeitos antidepressivos, ansiolíticos e, melhora os níveis cognitivos [19, 20, 21, 22, 23]
- ✓ Melhora a erradicação de *Helicobacter pylori* [24, 25]
- ✓ Atua em problemas gastrointestinais

- ✓ Reduz as cólicas e a flatulência [26, 27, 28, 29]
- ✓ Previne e trata a diarreia e obstipação [30, 31, 32, 33, 34]
- ✓ Tem efeitos positivos nas doenças intestinais crónicas ex: doença celíaca e de Crohn [35, 36, 37, 38, 39]

#### Prébióticos [1, 40, 41]

✓ Prébióticos são fibras não digeríveis que estimulam o crescimento e atividade dos probióticos

Inulina, FOS e GOS (Fruto/Galacto-oligosacáridos) e Lactulose

Estão presentes em alimentos como:

 Alhos
  Cebolas

 Fruta
  Legumes



# Associação de antidiabéticos: Metformina/Sitagliptina

Formação interna

*João Janeiro*

*Dir. Técnica: Dra. Margarida Brum*

## Índice

- ✓ Contextualização
  - Diabetes
  - Sintomas
  - Diagnóstico da diabetes
  - Panorama
- ✓ Tratamento
  - Fármacos em separado
  - Fármacos em associação
- ✓ Conclusão
- ✓ Referências Bibliográficas

## Contextualização: Panorama



(2019) Causa direta de morte de **1.5 milhões** de pessoas (9ª causa mundial)

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{número de casos}}{\text{população}}$$

(2019) Prevalência mundial é **9,3%**, prevendo-se aumentar para **10,2%** até 2030

Maior  
em...

1. Áreas urbanas (10.8%) que rurais
2. Países desenvolvidos (10,4%) que em desenvolvimento (4.0%)
3. Baixa escolaridade
4. Sem atividade profissional



## Contextualização: Diabetes



1. DMT1
2. DMT2
3. Diabetes Gestacional



doença metabólica caracterizada  
por níveis elevados de glucose  
sanguíneos



longo prazo



**danos severos nos tecidos**



## Contextualização: Diabetes



### DMT1

doença auto-imune



Células Beta pancreáticas produtoras de insulina são atacadas e destruídas pelo próprio sistema imune

*prev. insulino-dependentes*

Despoletado por:

- ✓ fatores ambientais
- ✓ genes

## Contextualização: Diabetes



*mais comum nas pessoas*

### DMT2

doença NÃO auto-imune



Resistência adquirida à insulina

*prev. Insulino não dependentes*

Altamente ligado a **fatores intrínsecos**

- ✓ estilo de vida
- ✓ peso corporal
- ✓ genes

Contextualização:  
Diabetes



**Diabetes gestacional**

condição gerada  
durante a gravidez



glucose acima do normal mas abaixo dos níveis de diabetes

Riscos para a mãe e feto



Contextualização:  
Sintomas



Sede  
Poliúria  
Fome  
Fadiga  
Visão turva  
Dormência ( pés ou mãos)  
Feridas (custam a sarar)  
Perda de peso inexplicável



DMT1  
Ocorrem rapidamente, num espaço de semanas



DMT2  
Ocorrem ao longo do tempo, no espaço de anos



## Contextualização: Diagnóstico da diabetes



### Parâmetros

- ✓ Glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dl
- ✓ Glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl + sintomas clássicos
- ✓ Glicemia  $\geq 200$  mg/dl, na PTGO com 75g de glucose
- ✓ **HbA1c  $\geq 6,5\%$**



HbA1c mede o nível médio de glucose sanguínea nos últimos 2 - 3 meses (semivida dos eritrócitos)

## Tratamento: Fármacos em separado



Metformina <sup>Natural</sup>

vs

Sitagliptina <sup>Sintética, patenteada 2006 Merck</sup>

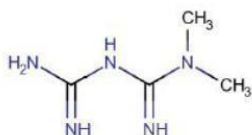


Fig.1 - Estrutura molecular da Metformina



Fig.2 - Galega officinalis L.



Fig.3 - Estrutura molecular da Sitagliptina



Fig.4 - Januvia

## Tratamento:

Fármacos em separado



## Metformina

vs

## Sitagliptina

Classe das **biguanidas**

- ✓ A nível hepático
  - reduz a gluconeogénese
- ✓ A nível tecidual
  - Diminui a resistência à insulina, facilitando assim a captação de glucose periférica pelos tecidos
- ✓ A nível intestinal
  - Diminui a absorção de glucose
  - Diminui a secreção de ácidos biliares
  - Aumenta a libertação de GLP-1

Classe dos **IDPP-4** (inibidores da dipeptidil peptidase 4)

- ✓ Inibição desta enzima

(responsável pela lise as incretinas)



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)