



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ruben Lourenço Seixas

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ruben Lourenço Seixas

Farmácia Avenida Brasil

setembro de 2023 a março de 2024

a

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Edgar Rosa

Julho de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 9 de Outubro de 2023

Ruben Lourenço Seixas

Resumo

O ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem como término a unidade curricular “Estágio”. De setembro de 2023 a março de 2024, tive a oportunidade de aplicar o conhecimento científico adquirido ao longo de 5 anos e, adquirir novas valências fruto do exercício farmacêutico em farmácia comunitária. O presente relatório de estágio, imprescindível para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, descreve as atividades e os temas desenvolvidos provenientes da minha experiência em farmácia comunitária, na farmácia Avenida Brasil.

O documento está dividido em duas partes: a primeira parte referente aos desafios resultantes do contacto com a farmácia comunitária, de setembro a março. Nesta secção é feita uma contextualização do local de estágio, dos serviços fornecidos e da equipa, um cronograma das atividades realizadas e, por fim, uma descrição das atividades que advieram de pesquisa bibliográfica e da prática farmacêutica. As atividades expostas demonstram uma ínfima parte da importância do ato farmacêutico no quotidiano da comunidade.

A segunda parte deste documento aborda dois projetos que foram elegidos com base na experiência profissional em farmácia comunitária e desenvolvidos com um suporte e detalhe científico robustos, bem com a empregabilidade de artigos científicos e a incorporação dos conhecimentos retidos ao longo de todas as unidades curriculares do Mestrado. O primeiro tema denominado “Bupropiom na Cessação Tabágica” constata o papel distinto do Bupropiom como arsenal no combate ao tabagismo, com base na fisiopatologia desta condição e as mais valias que este fármaco proporciona à qualidade de vida dos doentes comparando-o com a terapêutica disponível no mercado. Por sua vez, o segundo tema – “Estatinas e o seu Envolvimento no Desenvolvimento de Diabetes” – explora as estatinas, destacando as consequências da automedicação desinformada destes Medicamentos Sujeitos a Receita Médica e a importância crucial do aconselhamento farmacêutico durante a dispensa. Este tema enfatiza a necessidade de orientação adequada para minimizar os riscos associados ao uso inadequado de estatinas e promove uma compreensão aprofundada sobre a ligação entre estatinas e o desenvolvimento de diabetes.

Assim, este relatório sumariza o último semestre do meu percurso académico, demonstrando as competências e o conhecimento técnico-científico adquiridos do contacto com a prática farmacêutica no mundo laboral, dos desafios do quotidiano e da pesquisa aprofundada realizada para a redação das atividades e temas desenvolvidos.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a minha segunda casa onde vivi intensamente estes cinco anos e à Comissão de Estágios, especialmente à Professora Doutora Manuela Morato e Professora Doutora Susana Casal, pelo acompanhamento exímio e exigência, estando sempre disponível para me orientar e ajudar a fechar esta etapa da minha vida. Um agradecimento também a toda a equipa docente, pelo exemplo de profissionalismo e por me dotarem das ferramentas necessárias para alcançar patamares de excelência.

À Farmácia Avenida Brasil, pelo acolhimento caloroso e por me integrarem tão bem na vossa equipa. Pelas palavras motivadoras e por acompanharem a minha evolução. Ao Dr. Edgar, pelos conselhos, acompanhamento e desafios que me incentivaram a superar. À restante equipa, por estarem sempre disponíveis para me auxiliar e ensinar, mesmo nos dias mais difíceis.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e à nowScience, a todos os dirigentes e membros com os quais tive o prazer de contactar e trabalhar arduamente. Foi uma oportunidade única, onde pude superar os meus limites e obter aprendizagens e valores que de outra forma não teria conseguido. Foram horas de sono perdidas e momentos de desespero, mas, no final, valeu a pena, pois cresci em todos os níveis.

Ao B*****, sinceramente, não há palavras que descrevam o meu agradecimento, mas há uma que define a importância deste grupo de amigos ao longo dos anos: Pilar. Vocês foram o alicerce da minha caminhada no MICF, dando sempre apoio incondicional. Não sei se seria possível percorrer este percurso sem vocês. As noites a estudar, e transformar o cansaço em risos e conhecimento passado por osmose, foram fundamentais para o meu sucesso académico. Os cafés na mesma esplanada e as discussões sobre tudo e mais alguma coisa recarregavam as energias e mantinham este grupo improvável unido. Agradeço do fundo do coração por todas as conversas profundas, ataques de riso, conselhos e, principalmente, por estarem sempre presentes.

Aos amigos, Salomé, Zé, Inês, Ângela, Xana, Mariana, Gil, Diogo, que se cruzaram no meu caminho ao longo dos anos e que impactaram a minha vida de forma positiva e especial. Cada um de vocês deixou uma marca indelével na minha jornada, tornando-a mais rica e significativa. Porque o caos une e nada separa, foram as nossas diferenças e singularidades que criaram este laço..

A ti, Mariana Godinho, Rainha das Sebentas, Primeira do seu nome, sou profundamente grato por todos os conselhos e pelo apoio incondicional que me deste desde o primeiro dia. O teu apoio incondicional que nunca deixou de estar presente e a tua

crença de que eu vou sempre alcançar os meus objetivos foi uma fonte constante de motivação e confiança para mim. Dentro da faculdade, foste sempre o meu exemplo a seguir, tanto a nível académico como fora desse contexto. A tua capacidade de superar desafios e conquistar tudo o que te propões enche-me de orgulho. Saber que podia contar contigo foi fundamental para o meu percurso académico e pessoal, e por isso, estarei sempre grato.

Às minhas afilhadas, Margarida e Catarina. Vocês apareceram na minha vida exatamente no momento certo, mesmo que eu não soubesse na altura. Marcaram-me pela vossa genuinidade e, mesmo estando mais afastado desde que entrei no mercado de trabalho, estarei sempre aqui para vos apoiar. Espero que desfrutem deste ano que vos resta e que sigam os vossos sonhos.

Por fim, à minha família, não há palavras que possam expressar plenamente a minha gratidão por todo o apoio incondicional que sempre me deram. Vocês mantiveram-me assente nos momentos de incerteza, sempre prontos a oferecer palavras de encorajamento e orientação. Sempre vibraram com cada uma das minhas conquistas, grandes e pequenas, e celebraram ao meu lado todas as vitórias, tornando-as ainda mais especiais. A vossa capacidade de se desdobrarem para me apoiar, sacrificar o vosso tempo e recursos, é algo que nunca vou esquecer. Vocês são o meu exemplo de força, resiliência e determinação, mostrando-me que com esforço e dedicação, tudo é possível. Agradeço profundamente por tudo o que fizeram por mim e por serem a base sólida sobre a qual construí os meus sucessos. Vocês moldaram quem sou hoje e, por isso, serei eternamente grato.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e a sua explicação	2
3. Exemplos de Atividades Desenvolvidas	4
3.1) Síndrome Serotoninérgica: Interação entre Trazodona e Sertralina	4
3.2) Averiguação da quantidade de Ômega-3 nos suplementos alimentares mais vendidos	5
3.3) Amantadina no tratamento de Esclerose em cães	6
3.4) Metformina no tratamento de Ovários Poliquísticos	8
3.5) Manipulado de Coalta Saponificado com Ácido Salicílico	9
Parte 2. Temas de desenvolvimento científico	13
Tema 1 – Uso do Bupropiom na cessação tabágica	13
Escolha e Pertinência do tema no domínio da Farmácia Comunitária	13
Nicotina e o vício do tabagismo	14
Arsenal Terapêutico disponível no auxílio da cessação tabágica	17
Bupropiom	19
Comparação entre o Bupropiom e a restante terapêutica disponível	21
Considerações Finais	24
Tema 2 – Estatinas e o seu Envolvimento no Desenvolvimento de Diabetes	25
Escolha e Pertinência do tema no domínio da Farmácia Comunitária	25
Estatinas	26
Diabetes Mellitus	27
Possíveis Mecanismos:	28
Mecanismos das estatinas nas células β pancreáticas	29
Mecanismos das estatinas no tecido adiposo	29
Mecanismos das estatinas no tecido músculo-esquelético	30
Mecanismos das estatinas no fígado	30
Estudos Clínicos	Error! Bookmark not defined.
Considerações Finais	30
Conclusão global	32
Bibliografia	33

Índice de Figuras

Figura 1. – Gráfico representante da percentagem de fumadores observada e prevista desde 1981 até 2100, tendo em conta a evolução das terapêuticas e medidas políticas a nível europeu, retirado de ^[39]	13
Figura 2. – Representação da Via Mesolímbica, retirado de ©ICNAgency2020.....	14
Figura 3. – Esquema representante dos diversos mecanismos responsáveis pela adição à nicotina, adaptado ^[49]	16
Figura 4 – Estrutura Química do bupropiom (A.), hidroxibupropiom (B.), treoidroxibupropiom (C.) e o eritroibupropiom (D.).....	18
Figura 5. – Relação entre o tratamento, histórico de depressão e cessação tabágica às 4 e 26 semanas após o dia de cessação, retirado de ^[77]	22

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio	2
Tabela 2. – Meta-análises que refletem evidência de eficácia no tratamento do tabagismo, retirado de ^[77]	21

Índice de Anexos

Anexo 1. Tabela de Formações	42
Anexo 2. – Apresentação Utilizada Durante Formação Interna	43

Lista de abreviaturas

- Ácido Aminobutírico (GABA)
- Ácido Desoxirribonucleico (DNA)
- Ácido Docosahexaenóico (DHA)
- Ácido Eicosapentaenóico (EPA)
- Ácidos Gordos Polinsaturados (PUFAs)
- Adenosina Monofosfato (AMP)
- Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)
- Colesterol HDL (c-HDL)
- Colesterol LDL (c-LDL)
- Dietary Reference Intakes (DRIs)
- Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)
- Enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A Redutase (HMG-CoA Redutase)
- European Medicines Agency (EMA)
- Hemoglobina Glicada (HbA1c)
- Inibidores Da Monoamina Oxidase (IMAO)
- Inibidores Seletivos Da Recaptação De Serotonina (ISRS)
- Inibidores Seletivos Da Recaptação De Serotonina-Noradrenalina (IRSN)
- Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)
- N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Organização Mundial Da Saúde (OMS)
- Preço De Venda Ao Público (PVP)
- Proteína Quinase Ativada Por AMP (AMPK)
- Recetor Ativado Por Proliferadores De Peroxissoma-Gama (PPAR-Gama)
- Recetores Nicotínicos De Acetilcolina (nAChRs)
- Resistência à Insulina (RI)
- Síndrome De Ovários Poliquísticos (SOP)
- Síndrome Serotoninérgico (SS)
- Sistema Nervoso Central (SNC)
- Sistema Nervoso Periférico (SNP)

- Sistema Nacional De Saúde (SNS)
- Terapia De Reposição De Nicotina (TRN)
- The Justification For The Use Of Statin In Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)
- Transtorno Afetivo Sazonal (TAS)
- Transtorno Depressivo Major (TDM)
- Transportadores De Glicose (GLUT)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Avenida Brasil, esta fica localizada na Rua do Molhe nº2, na zona da Foz do Porto. O meu estágio teve início no dia 1 de setembro de 2023 e terminou no dia 29 de fevereiro de 2023, apresentando uma duração de 6 meses. Como monitor ao longo do percurso de estágio tive o acompanhamento constante do proprietário e Diretor Técnico da farmácia, o Dr. Edgar Rosa. Porém, toda a equipa constituiu parte integral do meu processo de aprendizagem e adaptação enquanto estagiário.

O horário de funcionamento da farmácia é de segunda a sexta-feira das 8:30h às 23h e durante o fim-de-semana das 10h às 23h. Durante a semana realizava horário noturno e ao fim-de-semana matinal. Estes horários juntamente com a sua localização permitiu que durante todo o estágio contactasse com diversos tipos de utente. Desde clientes com diversas nacionalidades como utentes de diversas classes sociais. Sendo a maioria apresenta uma média de 40 ou mais anos, o que abre portas a ter-se contacto com diversas situações, que abordam diversas áreas abrangidas pela farmácia, como dermocosmética, produtos de bebé, fitoterapia e terapêuticas convencionais. No âmbito da terapêutica convencional, a realidade desta população é composta por doentes polimedicados, o que exige dos profissionais uma atuação mais cuidada, atenta e sempre com abertura para educar a população.

Para além dos serviços de aconselhamento e dispensa de medicação sujeita e não sujeita a receita médica, a Farmácia Avenida Brasil beneficia de diversos serviços adicionais que servem de complemento às necessidades dos utentes, nomeadamente manipulação de medicação; de injetáveis e vacinas, realização de testes rápidos de antigénio para a Covid-19, determinação de parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial, furação de orelhas, consultas de podologia, recolha de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso ou validade e serviço de entrega ao domicílio.

Em relação às normas para o exterior, a farmácia cumpre os requisitos enunciados no Manual de Boas Práticas para Farmácia Comunitária, apresentando a iluminação com uma cruz verde e, na fachada, a indicação do nome da farmácia, os horários de funcionamento e identificação da Direção Técnica.^[95]

2. Cronograma e a sua explicação

Durante o período de estágio na Farmácia Avenida Brasil, foi possível adquirir experiência prática nas diversas áreas intrínsecas às responsabilidades quotidianas de um Farmacêutico comunitário. De forma a apresentar uma compreensão mais aprofundada das atividades desenvolvidas durante o estágio, realizei o seguinte cronograma detalhado - (Tabela 1).

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Atividade Desenvolvidas	Set.	Out.	Nov.	Dez.	Jan.	Fev.
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X	X	X
Realização de Encomendas		X	X	X	X	X
Controlo dos Prazos de Validade dos <i>Stocks</i>	X	X	X	X	X	X
Reposição de <i>Stock</i>	X	X	X	X	X	X
Gestão de Reservas e Devoluções	X	X	X	X	X	X
Preparação da Recolha Valormed	X	X	X	X	X	X
Observação do Processamento de Receituário e Faturação					X	X
Dispensa de Medicação e Produtos de Saúde		X	X	X	X	X
Determinação de Parâmetros Bioquímicos		X	X	X	X	X
Formações		X	X		X	X

A minha integração na Farmácia Avenida Brasil começou com as tarefas de *backoffice*, onde me foi introduzido o sistema SIFARMA 2000, utilizado para a receção e conferência de encomendas, bem como as diferentes zonas de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde.

Para uma melhor gestão de produto, a farmácia utiliza os princípios “*first-expired*”, “*first-out*” e “*first-in, first-out*”, ou seja, que os produtos previamente adquiridos devem ser posicionados à frente dos recém-chegados, de acordo com o seu prazo de validade, tanto nas gavetas de armazenamento como nos móveis de excedentes.

Este envolvimento inicial durante a receção, conferência e arrumação de encomendas proporcionou-me maior eficiência na localização de produtos e na gestão de reservas de produtos. O que assegurou uma maior coordenação e otimização das tarefas desempenhadas durante o estágio. Estas atividades foram contínuas durante o estágio e permitiram ambientar-me com a estrutura e organização da Farmácia Avenida Brasil, bem

como familiarizar-me com os nomes comerciais dos medicamentos, calcular e alterar quando necessário preços de produtos de venda livre e aperceber-me quais eram os produtos com maior rotatividade no quotidiano

Como primeira preparação para o atendimento direto com utentes, foi imprescindível o atendimento telefónico. Este teve um papel fulcral como processo introdutório ao atendimento com o público, visto que as diversas chamadas telefónicas estavam principalmente relacionadas questões básicas em que era possível recorrer a plataformas digitais ou na própria ficha informativa presente no Módulo de Atendimento do SIFARMA. Além disso, também ocorriam pedidos de informação sobre a disponibilidade de certos medicamentos.

O contacto direto com os utentes iniciou-se com um acompanhamento dos atendimentos realizados por parte da equipa da farmácia, seguindo-se um período de atendimento supervisionado. Estes momentos possibilitaram-me a oportunidade de adquirir conhecimento sobre diversos conceitos e procedimentos, incluindo aqueles relacionados com receitas eletrónicas, manuais, e como os diferentes regimes de comparticipação. Foi crucial também para saber como proceder no caso da dispensa de medicamentos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos (Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro). Já que as medidas de controlo para a dispensa destes medicamentos é significativamente acrescida.

Todos os momentos proporcionados previamente, foram essenciais para conseguir realizar atendimentos autónomos ágeis, otimizados e com os cuidados necessários para com o utente, tal como funcionar com o software SIFARMA.

Tal como referido anteriormente, o local de estágio proporciona aos utentes diversos serviços como determinação de parâmetros bioquímicos e medição da tensão arterial o qual foi possível realizar em diversos utentes.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de participar em várias formações que contribuíram para a minha contínua aprendizagem, destacando, as seguintes, presentes no **Anexo 1**.

3. Exemplos de Atividades Desenvolvidas

3.1) Síndrome Serotoninérgica: Interação entre Trazodona e Sertralina

a) Contextualização

Durante um dos vários atendimentos que observei no mês de setembro, uma utente do sexo feminino apresentou preocupação pelo comportamento anormal da sua mãe. A mãe da utente em questão era polimedicada, e após uma crise de insónias, dirigiu-se às urgências, onde terá sido prescrito Trazodona 150mg. Foi descrito pela utente que a mãe apresentava agitação, comportamento erróneo, inquietação e delírios, não sendo este comportamento habitual. Após breve pesquisa de possíveis interações com a medicação habitual, foi possível identificar uma interação que se enquadrava com o presente caso, sendo esta a interação entre a Trazodona e a Sertralina.

b) Desenvolvimento

O Síndrome Serotoninérgico é uma condição clínica causada por uma hiperatividade serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP) ^{[1][2][3]}, resultante da interação de diversas substâncias que alteram o metabolismo da serotonina ou atuam como agonistas nos recetores de serotonina. As medicações mais comuns que podem desencadear este síndrome são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN). ^[1]

O Síndrome Serotoninérgico é um síndrome evitável e não uma reação idiopática. ^[2] O excesso de serotonina pode manifestar-se como um espectro largo de sintomas, que variam de leves a letais. As principais características clínicas do SS incluem anomalias neuromusculares (espasmos musculares, rigidez muscular, tremores, arrepios, mioclonia e falta de coordenação motora), hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo (sudorese, taquicardia, hipertensão, náuseas e vômitos) e alteração do estado mental (confusão, alucinações, ansiedade, agitação e convulsões). ^[3]

O Síndrome Serotoninérgico pode surgir em diversas situações, como o uso de fármacos prescritos, sobredosagem intencional e interações medicamentosas não intencionais. A combinação de dois fármacos que atuam no balanço da serotonina pode precipitar esta patologia e os sintomas geralmente melhoram com a retirada de um dos fármacos. No caso referido anteriormente é notável que estamos perante uma interação entre a Trazodona e um ISRS, como Escitalopram, Paroxetina e Sertralina. ^{[4][5]}

c) Considerações Finais

O número de casos de SS tem vindo a aumentar, devido a um aumento na disponibilidade e uso de medicação antidepressiva.^[1] Tem sido observado em todos os grupos etários, contudo, a população mais envelhecida tende a ter uma maior prevalência de condições médicas que frequentemente exigem o uso deste tipo de medicamentos.^[1] Além disso, as mudanças fisiológicas associadas ao envelhecimento, como a diminuição da função hepática e renal, podem levar a uma maior sensibilidade.

No caso da utente que estava a tomar Trazodona e Sertralina, a farmácia recomendou a suspensão imediata da Sertralina e encaminhou-a para um médico especialista no dia seguinte. Portanto, é crucial que os farmacêuticos estejam cientes do risco aumentado de SS na população idosa e sejam cautelosos ao dispensar este tipo de medicamentos, monitorizando os sintomas.

3.2) Averiguação da quantidade de Ómega-3 nos suplementos alimentares mais vendidos

a) Contextualização

Durante o estágio, observei uma crescente popularidade do consumo de suplementos alimentares em Portugal. Esse aumento está relacionado às preocupações crescentes com a saúde e o bem-estar da população, refletindo uma maior consciência sobre a importância da nutrição para a saúde. Muitos indivíduos, com ou sem recomendação médica, consideram o uso de suplementos alimentares como uma estratégia para garantir a ingestão adequada de nutrientes para um estilo de vida saudável. No entanto, essa popularidade levanta questões sobre a eficácia dos suplementos, o que levou à ideia de avaliar a composição dos suplementos à base de Ácidos Gordos mais comuns e verificar se a quantidade presente está de acordo com a dose diária recomendada.

b) Desenvolvimento

Os Ácidos Gordos Ómega-3 são Ácidos Gordos Polinsaturados (PUFAs) encontrados principalmente em óleos de peixe marinho, como o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA).^{[6][7]} Estudos clínicos têm investigado a sua eficácia em condições como obesidade, diabetes, hipertrigliceridemia, saúde mental e função cognitiva. Os resultados indicam um decréscimo no perímetro abdominal e melhorias na saúde mental, contudo, ao nível da função cognitiva, o consenso geral é a necessidade de estudos adicionais.^{[6][7]}

As *Dietary Reference Intakes* (DRIs), desenvolvidas pela *National Academy of Medicine*, fornecem orientações sobre a ingestão de nutrientes, incluindo os Ácidos Gordos

Ómega-3. Contudo, quando a *National Academy of Medicine* realizou uma revisão sobre os Ómega-3, ainda não existiam dados suficientes para estabelecer um *Estimated Average Requirement*, ou seja, o nível médio diário de ingestão estimado para atender às necessidades de 50% das pessoas saudáveis. Assim, optaram por estabelecer uma *Adequate Intake*, considerada suficiente para garantir a adequação nutricional em todas as idades, com base na alimentação de indivíduos saudáveis.^[8] Recomenda-se que adultos consumam pelo menos 500 mg de EPA e DHA por dia, com quantidades maiores necessárias em certos grupos, como indivíduos com riscos metabólicos ou durante a gestação e a infância.^[9] A falta crónica desses nutrientes pode levar a diversos problemas de saúde, incluindo riscos aumentados de mortalidade, de acidente vascular cerebral isquémico, redução do volume cerebral, dificuldade de cognição, progressão acelerada de demência, acumulação e toxicidade da placa beta-amilóide.^{[10][11]}

Os suplementos mais vendidos nesta categoria, Produto A e Produto B, são escolhidos pelos consumidores tanto por recomendação médica quanto por decisão pessoal. Ambos os produtos fornecem doses diárias de Ácidos Gordos Ómega-3, com Produto A contendo 280 mg de EPA e DHA por cápsula e Produto B contendo 522 mg por cápsula. É importante notar que a posologia recomenda duas cápsulas diárias para Produto A e apenas uma cápsula diária para Produto B, ambos fornecendo a dose diária recomendada de Ácidos Gordos Ómega-3

c) Considerações Finais

A averiguação da quantidade de Ómega-3 nos suplementos alimentares mais vendidos permitiu-me compreender a importância de avaliar a composição dos produtos disponíveis no mercado. Concluiu-se que ambos os produtos analisados fornecem a dose recomendada de Ácidos Gordos Ómega-3, embora com posologias diferentes. Esta atividade destacou a necessidade de uma maior educação do público sobre a importância de seguir as recomendações nutricionais e reforçou a relevância de uma monitorização contínua dos suplementos alimentares. Este conhecimento será fundamental na minha futura prática como farmacêutico, ao aconselhar e orientar os utentes na escolha e utilização adequada destes produtos.

3.3) Amantadina no tratamento de Esclerose em cães

a) Contextualização

Durante o estágio, registei um caso atípico, quando um utente apresentou uma receita veterinária para adquirir amantadina, um medicamento humano para Parkinson, destinado ao seu cão com esclerose. Isso desencadeou que realizasse uma investigação sobre a viabilidade e segurança do uso da amantadina em animais, particularmente em

cães com condições neurológicas semelhantes à esclerose. A revisão da literatura científica e consultas a especialistas foram realizadas para entender os potenciais benefícios e riscos desse tratamento alternativo, fornecendo orientações valiosas para a prática farmacêutica veterinária.

b) Desenvolvimento

A dor neuropática e a fadiga associada a doenças neurológicas e musculoesqueléticas crônicas representam desafios significativos tanto na medicina humana quanto na veterinária. No entanto, esses aspectos frequentemente permanecem desvalorizados no contexto veterinário devido à dificuldade na avaliação subjetiva por parte dos animais.^[12] A procura incessante por métodos eficazes de alívio da dor em animais levou à investigação do potencial terapêutico da amantadina, que emergiu como uma promissora opção terapêutica para cães com dor neuropática e fadiga associada a doenças como a esclerose.^[13]

A esclerose em cães pode manifestar-se através de sintomas debilitantes como a dor neuropática e a fadiga severa, que surgem devido à degeneração dos nervos e à inflamação crônica. A nível mecanístico, a amantadina demonstra a capacidade de aumentar a síntese e libertação de dopamina, proporcionando alívio aos sintomas debilitantes da esclerose, como a fadiga. Além disso, atua como antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), restabelecendo o equilíbrio neuroquímico e, assim, modulando a resposta cerebral à dor e fadiga. Esta intervenção nas interações entre neurotransmissores oferece uma nova perspetiva no combate aos sintomas da esclerose. Por fim, a amantadina revela o seu potencial como neuroprotetor, mitigando a inflamação e reduzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias.^{[14][15]}

Estudos recentes têm revelado consistentemente a eficácia significativa da amantadina no alívio da dor neuropática em cães com esclerose. A administração deste fármaco resulta não apenas numa redução notável na intensidade da dor, mas também numa melhoria substancial na capacidade dos animais de interagir com as suas atividades diárias. Esta melhoria na qualidade de vida oferece uma nova perspetiva de conforto e bem-estar para os pacientes caninos. Além do seu efeito direto na dor neuropática, a amantadina também demonstrou desempenhar um papel crucial na redução da tolerância aos opioides em alguns pacientes. Além disso, sugere-se que a amantadina possa atuar sinergicamente com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), gabapentina e opioides, ampliando assim as opções terapêuticas e proporcionando um tratamento mais abrangente e eficaz para cães com dor neuropática.^{[12][16]}

c) Considerações Finais

A pesquisa sobre o uso da amantadina no tratamento da esclerose em cães revelou resultados promissores. A eficácia significativa no alívio da dor neuropática e a melhoria na qualidade de vida dos animais destacam seu potencial terapêutico. Além disso, sua capacidade de reduzir a tolerância aos opioides e agir sinergicamente com outros medicamentos amplia as opções terapêuticas disponíveis. Essas descobertas apontam para a amantadina como uma importante ferramenta na prática veterinária, oferecendo conforto e bem-estar aos pacientes caninos afetados pela esclerose.

3.4) Metformina no tratamento de Ovários Poliquísticos

a) Contextualização

No decorrer da dispensa de Metformina 700mg para uma utente, surgiu uma situação inesperada que despertou o meu interesse. A utente informou que esta seria a primeira vez que estava a adquirir esta medicação e que desejava adquirir apenas uma caixa das várias prescritas, com o intuito de testar a sua adaptação ao tratamento. Ao questionar sobre o seu histórico médico e tratamentos anteriores, a utente revelou que não sofria de diabetes, como tinha inicialmente presumido, mas sim de ovários poliquísticos. Este equívoco gerou uma reflexão sobre a importância da comunicação eficaz entre profissionais de saúde e pacientes, assim como a necessidade de uma abordagem cuidadosa e individualizada no processo de dispensa de medicamentos. Este episódio inspirou-me a aprofundar o meu conhecimento sobre ovários poliquísticos e os desafios associados ao seu tratamento.

b) Desenvolvimento

O síndrome de ovários poliquísticos (SOP) destaca-se como uma condição endocrinológica de ampla ocorrência, caracterizada pela presença de anovulação, hiperandrogenismo e infertilidade, tendo como manifestação clínica os ciclos menstruais irregulares. As mulheres afetadas apresentam alterações morfológicas nos ovários, uma secreção anormal de gonadotrofinas e resistência à insulina (RI), acompanhada de hiperinsulinemia compensatória. A etiologia da SOP permanece ainda um mistério na comunidade científica, e tanto o diagnóstico quanto o tratamento deste síndrome são alvo de controvérsia.^[17]

Em mulheres com SOP verificam-se moléculas de insulina normais e que o recetor de insulina nas células aparenta é funcional. Contudo, parece existir um défice pós-recetor, relacionado com os efeitos celulares subsequentes à ligação da insulina ao seu recetor, o que significa que a cascata molecular de eventos intracelulares fica comprometida, conduzindo a uma resistência intracelular à insulina. O aumento dos níveis de insulina têm

efeitos diretos sobre os ovários, e libertam outros fatores, nomeadamente o *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) do fígado que, por sua vez, exercem um efeito sobre o ovário. O impacto dos níveis aumentados de insulina e IGF-1 no ovário conduz à libertação de androgénios (testosterona). Todos estes fatores vão criar um obstáculo no desenvolvimento dos folículos até à ovulação, o que resulta na acumulação de pequenos folículos com menos de 10 mm de diâmetro.^{[18][19]}

Assim, a utilização de metformina está associada à ovulação e ao aumento da regularidade menstrual, sendo as suas principais funções inibir a produção de glicose pelo fígado, aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e diminuir a absorção intestinal de glicose. A metformina também reduz a insulina no sangue em situações de jejum em 40% e leva a uma diminuição do peso.^[17]

O mecanismo de ação da metformina como antidiabético, que inclui a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução da produção hepática de glicose, justifica o seu uso na SOP. Ao melhorar a sensibilidade à insulina, a metformina reduz os níveis elevados de insulina, o que pode diminuir a produção de androgénios pelos ovários e, assim, ajudar a restaurar a função ovulatória e regular os ciclos menstruais nas mulheres com SOP.

Além disso, inibe o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, responsável pelo *stress* mitocondrial, interferindo na respiração celular, que vai simular uma condição de *cell starving* ao diminuir o ATP intracelular. O que consequentemente, aumenta a adenosina monofosfato (AMP), ativando a Proteína Quinase Ativada por AMP (AMPK), que é um sensor de energético celular. A estimulação da AMPK vai então traduzir-se numa translocação dos transportadores de glicose (GLUT) para a membrana celular e aumentar o transporte de glicose para dentro da célula.^{[17][20][21]}

c) Considerações Finais

A metformina representa uma promissora opção terapêutica para mulheres SOP, mesmo na ausência de diabetes. Além de melhorar a sensibilidade à insulina e regular os ciclos menstruais, a sua ação sobre a função mitocondrial e as vias de sinalização celular contribuem para o restabelecimento do equilíbrio metabólico e hormonais associados ao SOP. Nesta atividade não posso deixar de referir a importância da comunicação entre o farmacêutico e o utente, como forma de fornecer esclarecimentos e promover uma abordagem personalizada e segura.

3.5) Manipulado de Coaltar Saponificado com Ácido Salicílico

a) Contextualização

Um Medicamento Manipulado corresponde a um preparado oficial (quando é preparado cumprindo indicações presentes na Farmacopeia ou Formulário) ou a uma

fórmula magistral (quando é preparado segundo uma prescrição médica) preparados e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico. Para além disso, os medicamentos manipulados apresentam um elevado controlo de qualidade, sendo preparados numa farmácia comunitária ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, segundo a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho do INFARMED, que garante as boas práticas na sua preparação. Nesta portaria podemos encontrar normas que concernem ao pessoal, às instalações, equipamentos, documentação, matérias-primas, embalagem e rotulagem, à manipulação, ao controlo de qualidade.^{[22][23]}

A medicação requisitada pelo utente foi um preparado magistral para o tratamento de uma crise de psoríase no couro cabeludo, contendo coaltar saponificado e ácido salicílico.

b) Desenvolvimento

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, não infecciosa, mediada pelo sistema imunitário, que afeta pessoas de todas as idades. Esta condição, afeta aproximadamente dois por cento da população mundial, ou seja, cerca de 125 milhões de pessoas.^[24]

Pode afetar a pele, unhas e articulações, e por essa razão traduz-se numa patologia incapacitante e dolorosa. A psoríase em placas é a forma mais comum da doença e afeta 80% dos pacientes com psoríase.^[25] As pessoas que sofrem de psoríase têm maior probabilidade de desenvolver distúrbios cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e depressão. Além disso, os pacientes com psoríase têm qualidade de vida reduzida e estão sujeitos a estigma social e discriminação.^[26] A seleção do tratamento é determinada pela gravidade e localização da psoríase, bem como pelos efeitos secundários dos possíveis tratamentos.

Os medicamentos tópicos comumente utilizados para psoríase incluem corticosteroides, análogos da vitamina D, agentes queratolíticos, ditranol, coaltar e tazaroteno.^{[25][26]} O tratamento da psoríase em certas áreas do corpo pode ser particularmente desafiador. O couro cabeludo, as palmas das mãos e as solas dos pés, bem como as áreas intertriginosas, diferem da pele em outras partes do corpo, e os regimes de tratamento devem ser adaptados a essas áreas. A presença de cabelo no couro cabeludo, juntamente com a escamação frequente e espessa da psoríase do couro cabeludo, interfere na penetração eficaz dos medicamentos tópicos, essencial para o tratamento local, embora a absorção sistémica deva ser evitada.^{[27][28]}

Os alcatrões são resinas que têm sido usadas como tratamento para condições dermatológicas há mais de 2.000 anos e especificamente para psoríase há mais de 100 anos. O coaltar é destilado a partir do carvão e a sua composição pode variar dependendo do tipo de carvão usado e da temperatura a que é aquecido.^{[27][29]} Pouco se sabe sobre o mecanismo de ação do coaltar, porém, tem sido utilizado como monoterapia para psoríase

ou em combinação com outros agentes tópicos e sistêmicos, bem como fototerapia. Este composto demonstra habilidade para reduzir a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e, conseqüentemente, inibir a proliferação de queratinócitos. E que esta ação ajuda a corrigir a diferenciação defeituosa de queratinócitos presente em utentes com psoríase.^[27] Adicionalmente, o coaltar pode ainda apresentar efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e antipruriginosos.^{[27][29]}

Já o ácido salicílico atua como um agente queratolítico tópico, promovendo a remoção de camadas de pele mais espessas e escamosas. O seu mecanismo de ação apresenta duas fases. Primeiramente, vai ocorrer uma redução da coesão entre as células da pele, o que irá facilitar a descamação das células mortas. E em segunda instância, o ácido salicílico promove uma diminuição do pH da camada externa da pele, aumentando a hidratação e maciez da pele. Adicionalmente, o ácido salicílico é utilizado em combinação com outras terapias tópicas, de modo a aumentar a penetração e absorção dos seus coadjuvantes.^{[30][31][32]}

Para se iniciar a preparação do manipulado, começamos por proceder ao preenchimento da ficha de preparação do mesmo, em que se descreve os campos relativos:

- Nome do medicamento;
- Forma farmacêutica;
- Quantidade a preparar;
- Fórmula prescrita;

De seguida, realiza-se a validação farmacêutica da formulação, com recurso ao Formulário Galénico Português, o registo do lote e validade das matérias-primas.

De modo a iniciar-se a preparação propriamente dita, é essencial verificar se estamos perante as condições de higiene e segurança necessárias no local de trabalho.

Após essa verificação, começamos por pesar as quantidades necessárias de cada matéria-prima e o seu registo. Dissolvemos o ácido salicílico em álcool e, misturando as nossas matérias-primas, vai-se adicionando água destilada. Posteriormente, acrescentamos o coaltar saponinado e homogeneizamos. No final do procedimento, é necessário realizar-se uma filtração da solução para um frasco de vidro âmbar, que protege a solução da exposição à luz, evitando a degradação de componentes sensíveis como o ácido salicílico e o coaltar, e assim preservando a estabilidade e eficácia da formulação.

O último passo neste processo de preparação foi a rotulagem e o cálculo do Preço de Venda ao Público (PVP) do manipulado. Este tem em conta o preço de compra das matérias-primas, dos honorários de manipulação e do custo do próprio embalamento.

É importante de realçar que, ao realizar-se a dispensa clínica, é responsabilidade do farmacêutico fornecer todas as informações relevantes acerca da posologia, do modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade ao utente.

c) Considerações Finais

A preparação de medicamentos manipulados demonstra o compromisso dos farmacêuticos com a qualidade e segurança dos tratamentos recomendados aos utentes. A combinação cuidadosa de ingredientes, aliada aos rigorosos padrões de preparação, resulta em formulações eficazes e personalizadas, adaptadas às necessidades específicas de cada paciente. Além disso, a disponibilidade de informações detalhadas aos utentes durante a dispensa clínica reflete o comprometimento profissional com a saúde e bem-estar da população. Os medicamentos manipulados oferecem vantagens significativas, como a possibilidade de ajustar doses, evitar excipientes indesejados e criar formulações para condições específicas ou necessidades individuais, garantindo assim um tratamento mais adequado e eficaz.

Parte 2. Temas de desenvolvimento científico

Tema 1 – Uso do Bupropiom na cessação tabágica

Escolha e Pertinência do tema no domínio da Farmácia Comunitária

Atualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 22% da população mundial é fumador ativo, o que representa 1.6 bilhões de pessoas ^[33], sendo a incidência deste problema de saúde pública maior em indivíduos do sexo masculino comparativamente ao sexo feminino^[34].

O tabagismo é caracterizado pela dependência física e psicológica da nicotina, uma substância tóxica encontrada no tabaco que diminui a circulação sanguínea nos tecidos e no sistema nervoso central. No entanto, a nicotina é apenas uma das cerca de 4 mil substâncias tóxicas e irritantes presentes no cigarro, das quais 70 são reconhecidas como cancerígenas, incluindo substâncias radioativas (Polónio 210 e Carbono 14), metais pesados (chumbo e cádmio), monóxido de carbono e alcatrão.

Este hábito aumenta a probabilidade do aparecimento de diversas patologias, incluindo cancro do pulmão, doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e diabetes, além de ser um fator que pode agravar casos de pneumonia e tuberculose em indivíduos já infectados. Destaca-se, ainda, que as mortes de 8 milhões de pessoas, por ano, são derivadas deste consumo. Assim, o tabagismo acaba por ser a maior causa de morte evitável a nível mundial. ^{[34][35]}

A nível nacional, a percentagem de consumidores de tabaco convencional tem vindo a diminuir ao longo das décadas, graças à implementação de políticas de controlo do tabagismo e campanhas de sensibilização sobre os riscos associados ao tabaco. Estes esforços conjuntos de Portugal e da União Europeia são evidentes, como demonstrado na **Figura 1**. No entanto, as taxas de consumo de tabaco continuam a rondar os 17%. ^{[36][37]}

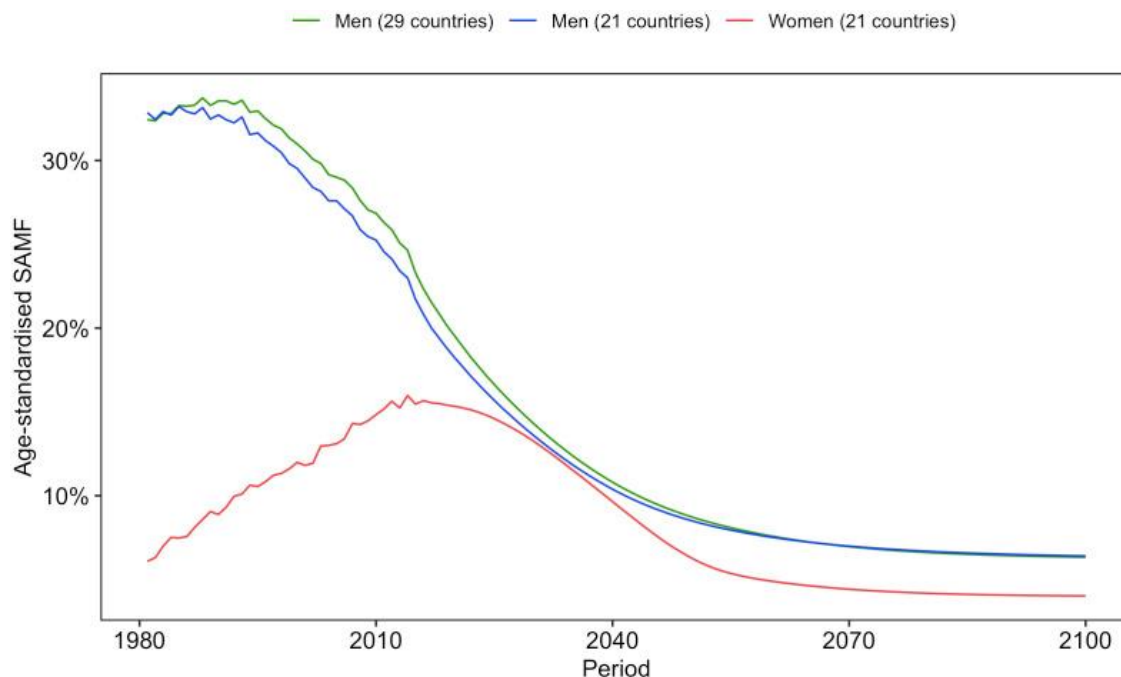


Figura 1. – Gráfico representante da percentagem de fumadores observada e prevista desde 1981 até 2100, tendo em conta a evolução das terapêuticas e medidas políticas a nível europeu, retirado de ^[39]

Mesmo perante as novas políticas e medidas de controlo, o tabagismo continua a afetar de forma desigual a população com rendimentos mais baixos. Esta desigualdade acaba por criar sérias implicações na saúde pública, uma vez que as populações com menor rendimento enfrentam um maior risco de doenças relacionadas ao tabaco, como cancro, doenças cardíacas e doenças respiratórias.^[38]

Durante o período de estágio, durante diversos momentos foi possível acompanhar utentes a realizar diversas terapias como tratamento para a cessação. Assim, irei aprofundar a etiologia do tabagismo, o arsenal terapêutico presente no mercado, e, por fim, as características e o elemento diferenciador do bupropiom no tratamento do tabagismo.

Nicotina e o vício do tabagismo

O tabaco é constituído por cerca de 9000 substâncias, das quais 70 são carcinogénicas.^[40] Contudo, o componente mais psicoativo e que está relacionado diretamente com a dependência ao tabaco é a nicotina.^[41] Esta dependência ocorre devido à atuação da nicotina ao nível do SNC, mais concretamente da sua ligação aos recetores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). A nicotina ao ligar-se aos nAChRs tem a capacidade de desencadear a libertação de neurotransmissores, como a noradrenalina, acetilcolina, serotonina, o ácido aminobutírico (GABA), glutamato e endorfinas. Deste modo, a dependência da nicotina, tal como em diversas drogas de abuso, tem como base

o efeito de recompensa resultante da ativação dos nAChRs no sistema de recompensa cerebral, a via mesolímbica.^[42]

A via mesolímbica é constituída por neurónios dopaminérgicos originários da Área Tegmentar Ventral, uma região com uma robusta ação modulatória da atividade pré-frontal, que se projetam para regiões como o Núcleo accumbens, o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala, como podemos observar na **Figura 2**.

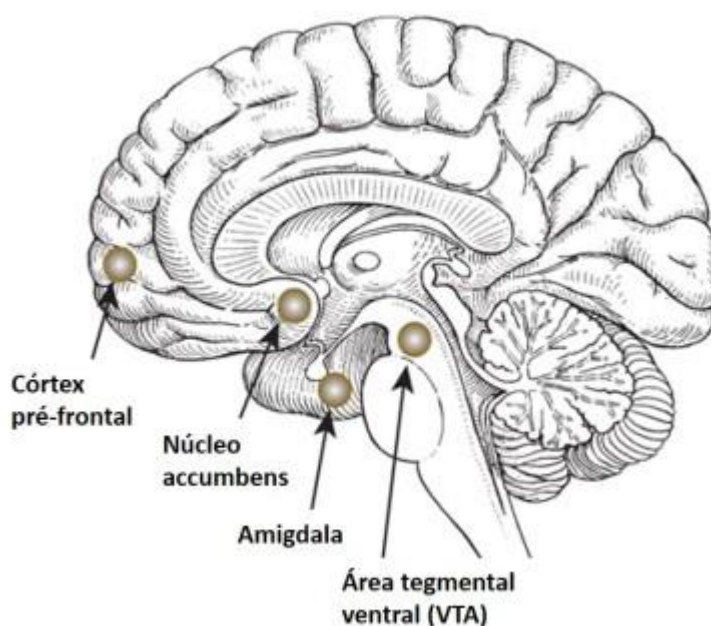


Figura 2. – Representação da Via Mesolímbica, retirado de ©ICN Agency 2020

Observa-se que uma exposição aguda à nicotina promove um aumento da libertação de GABA, o que vai limitar os efeitos de recompensa associados a este composto. Em contraste, perante uma exposição crónica à nicotina, o SNC tem a capacidade de se adaptar, havendo um aumento do número de nAChRs no cérebro.^{[43][44]} Existe uma probabilidade maior destas alterações ocorrerem com a nicotina comparativamente com a acetilcolina, o ligando endógeno, visto que esta é inativada numa questão de milissegundos por ação das acetilcolinesterases e contrastando a nicotina não sofre esta inativação tão rapidamente. Derivado do aumento de nAChRs vai ser desencadeada uma resposta de dessensibilização dos recetores, criando-se assim, uma tolerância à nicotina, ou seja, o organismo acostuma-se à substância, reduz o seu efeito e vai ser necessário consumir doses mais elevadas para obter os mesmos efeitos, e dependência da nicotina, que consiste em não se conseguir um normal funcionamento sem o tabaco.^{[43][44][45]}

Nos nAChRs humanos é possível encontrar diversas subunidades como $\alpha 2$ a $\alpha 10$ e $\beta 2$ a $\beta 4$, que incorporam múltiplas combinações^[46], tanto homoméricas como heteroméricas, sendo as conformações mais comuns a forma homomérica de baixa afinidade $\alpha 7$ e a forma heteromérica com alta afinidade $\alpha 4\beta 2$. A primeira apresenta alta permeabilidade ao cálcio, baixa probabilidade de abertura e uma rápida dessensibilização, contrastando a isoforma com alta afinidade que apresenta uma elevada probabilidade de abertura e uma dessensibilização bastante lenta, chegando a uma questão de segundos. Portanto os recetores $\alpha 4\beta 2$ são mais persistentes na sua resposta, o que pode levar ao aumento do consumo de tabaco e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de tolerância e dependência. Por outro lado, a combinação $\alpha 7$ são menos persistentes, o que contribui para o aumento do consumo de nicotina para manter os efeitos desejados. ^{[47][48]}

Estudos em ratinhos mostram que, ao eliminar a subunidade $\beta 2$ (*knock-out*), qualquer efeito comportamental em resposta à administração de nicotina é eliminado nestes modelos. Ao reintroduzir o gene da subunidade $\beta 2$ na Área Tegmentar Ventral dos ratinhos *knock-out*, surgem novamente respostas comportamentais à nicotina.^[46] Por outro lado, a subunidade $\alpha 4$ aparenta ser determinante para a sensibilidade à nicotina, tornando o subtipo $\alpha 4\beta 2$ o principal recetor responsável pela dependência à nicotina. ^[47]

Estudos revelam que a recuperação de um estado ativo e o desacoplamento dos nAChRs $\alpha 4\beta 2$ da nicotina promovem a necessidade contínua de auto-administração desta substância e os sintomas de abstinência que resultam da sua ausência. Este desacoplamento contribui diretamente para a dependência, pois a separação da nicotina dos recetores leva à ausência de estímulo no sistema nervoso central, criando uma necessidade crescente de consumir mais nicotina para atingir os mesmos efeitos e evitar os sintomas de abstinência.

Durante o ato de fumar, a nicotina é absorvida na corrente sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica, levando à ativação dos recetores nicotínicos de acetilcolina na membrana dos neurónios dopaminérgicos. Esta ativação provoca a despolarização da célula, resultando na libertação de dopamina na fenda sináptica do núcleo accumbens (NAc) e do sistema límbico. Quando este estímulo cessa, ocorre a recaptação de dopamina nas vesículas terminais do axónio.^{[69][70]}

Ao abandonar o tabaco, um indivíduo vai apresentar síndrome de abstinência, que consiste em diversas alterações comportamentais e humorais, como: irritabilidade, comportamento depressivo, inquietação, ansiedade, dificuldade em comunicar com os diferentes círculos sociais, falta de concentração, aumento de apetite, insónias e disregulação hedónica, que consiste na falta de prazer na vida, especialmente em atividades que antes eram do agrado da pessoa. ^{[49][50][51]} – **Figura 3.**

Para além de induzir o efeito de recompensa, a nicotina tem ainda a capacidade de reduzir o stress e a ansiedade, acabando por ser um auxílio para o fumador durante o seu quotidiano. Para diversas atividades do dia-a-dia a nicotina presente no tabaco promove um aumento da concentração, tempo de reação e *performance* das mesmas.^{[46][51]}

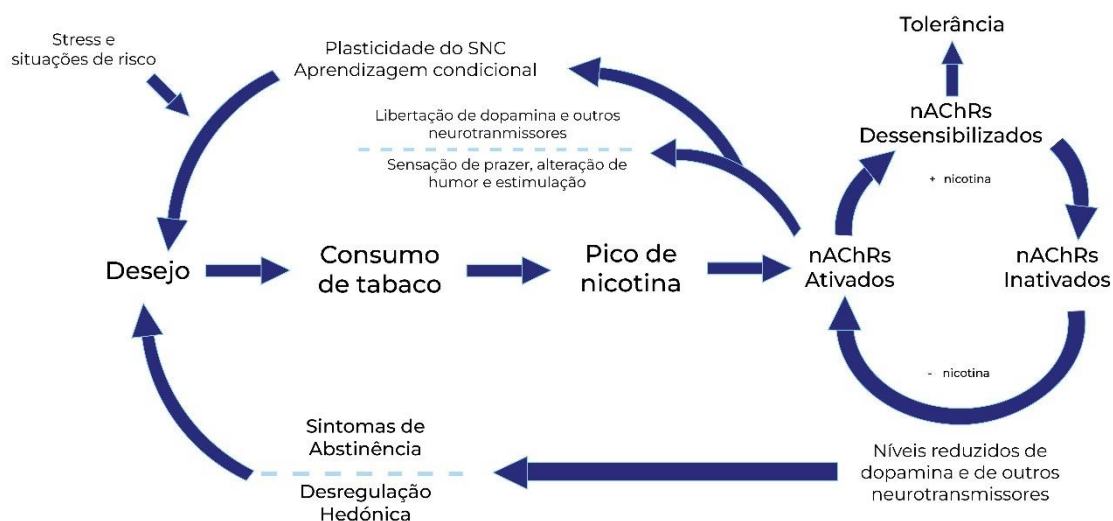


Figura 3. – Esquema representante dos diversos mecanismos responsáveis pela adição à nicotina, adaptado ^[49]

Arsenal Terapêutico disponível no auxílio da cessação tabágica

Devido aos riscos aumentados para a saúde associados ao consumo de tabaco, é justificável procurar tratamento, mesmo em casos de tabagismo intermitente. ^{[52][53]} O tabagismo intermitente refere-se a padrões de consumo em que a pessoa fuma de forma irregular, alternando entre períodos de fumar e de não fumar. Apesar de não ser um consumo diário, este padrão ainda apresenta riscos significativos para a saúde.

É fundamental investigar tentativas anteriores de cessação, quais os tratamentos realizados e os fatores que dificultam o abandono do tabaco.^[52] Estas ações permitem que os profissionais de saúde adaptem a terapia às necessidades do paciente. ^[53] Além disso, o grau de dependência da nicotina, que está relacionado com a dificuldade em parar de fumar, pode ser avaliado através de duas perguntas simples:

- 1- Qual é a média de cigarros fumados diariamente? Um número mais elevado indica uma maior dependência.
- 2- O primeiro cigarro do dia é fumado após 30 minutos de acordar?

Outros fatores que possam demonstrar dificuldade na cessação incluem uma idade precoce no início do tabagismo, comorbidades psiquiátricas, presença de outro fumador no agregado familiar, falta de apoio social e uma baixa confiança individual na capacidade de sucesso.^{[52][53][54]}

Após esta análise, e uma ponderação por parte do médico o utente pode ser aconselhado a terapia não farmacológica, uma terapia farmacológica ou uma terapia combinada. A terapia não farmacológica consiste em terapia de grupo ou aulas que forneçam técnicas comportamentais e apoio mútuo.^[54]

A nível de terapia farmacológica, as recomendações são Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), bupropiom ou vareniclina como tratamento de primeira linha para a cessação tabágica.^[55] Atualmente em relação à TRN existem várias formas disponíveis, desde gomas medicamentosas para mastigar, adesivos transdérmicos e pastilhas medicamentosas para mastigar.^[56] Enquanto que o Bupropiom e a Vareniclina apresentam-se apenas na forma de comprimido.

Durante o contexto de estágio o tratamento farmacológico com TRN mais comum foi na forma de adesivos transdérmicos, em que a prescrição recomendaria a aplicação por um período 12 semanas.

Os adesivos de nicotina libertam a substância de forma contínua ao longo do dia, através de uma dose estável. Esta administração controlada reduz os efeitos imediatos do fumo, uma vez que os adesivos oferecem uma dose mais baixa de nicotina e a absorção é mais lenta.^{[56][57]} Assim, a nicotina é absorvida mais lentamente, obtendo picos sanguíneos mais baixos, mas prolongados, em comparação com os cigarros. Isto explica parcialmente a razão pela qual os adesivos não são capazes de eliminar por completo os sintomas de abstinência e reduzem o efeito de recompensa imediato que o fumo inalado proporciona.^{[58][59][60]}

Os tratamentos de primeira linha ao falharem ou apresentarem-se como contraindicação ao utente são utilizados a clonidina e a nortriptilina como segunda linha de tratamento.^[55] A clonidina é um agonista seletivo dos recetores α_2 -adrenérgicos.^[64] Portanto, devido à sua capacidade de causar efeitos no SNC, pode ser prescrita para indicações off-label, tais como insónia e hiperatividade com défice de atenção.^{[62][65]} Quanto ao seu papel na cessação tabágica, acredita-se que a clonidina possa reduzir a sintomatologia de abstinência. Este interesse justifica-se pelo seu mecanismo de ação, que envolve a redução da libertação de noradrenalina no sistema nervoso central, diminuindo assim os sintomas de ansiedade, irritabilidade e desejo de fumar associados à abstinência da nicotina.^[66]

A análise de ensaios clínicos randomizados de longo prazo mostra que, ao comparar a clonidina com o placebo, a clonidina apresenta um pequeno benefício no auxílio à cessação tabágica (RR 1,63, IC 95% 1,22–2,18).^[63]

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico que promove o aumento os níveis de noradrenalina, inibindo a recaptção noradrenérgica, principalmente no sistema nervoso central.^[61] O mecanismo de ação da nortriptilina como agente terapêutico na cessação tabágica não é completamente conhecido, especula-se que envolva a mimetização dos efeitos noradrenérgicos da nicotina, como o aumento do estado de vigília, a melhoria do humor e redução da ansiedade.^{[62][63]} Uma metanálise que agrupou ensaios clínicos que utilizaram nortriptilina como única farmacoterapia na cessação tabágica mostrou um benefício significativo da nortriptilina em relação ao placebo (odds ratio [OR] 2,03, IC 95% 1,48–2,78 [seis ensaios]), mas o mesmo não ocorreu em comparação ao bupropiom (OR 1,30, IC 95% 0,93–1,82 [quatro ensaios]).^[63]

Bupropiom

O bupropiom é um antidepressivo de segunda geração aprovado tanto nos Estados Unidos como na União Europeia para o tratamento da depressão e cessação tabágica. Pertence à classe química das aminocetonas, cujo nome IUPAC é (RS)-2-(tert-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ona.^[67] Apresenta como fórmula $C_{13}H_{18}NClO$ e uma massa molar de 268.739 g/mol. Este fármaco é absorvido pela mucosa intestinal, metabolizado extensivamente no fígado e excretado pelos rins, apresentando um tempo de meia-vida de aproximadamente 21 horas. Os efeitos do bupropiom são amplificados pelos seus metabolitos - hidroxibupropiom, treoidroxibupropiom e eritroibupropiom. Apresentando as estruturas a seguir representadas:

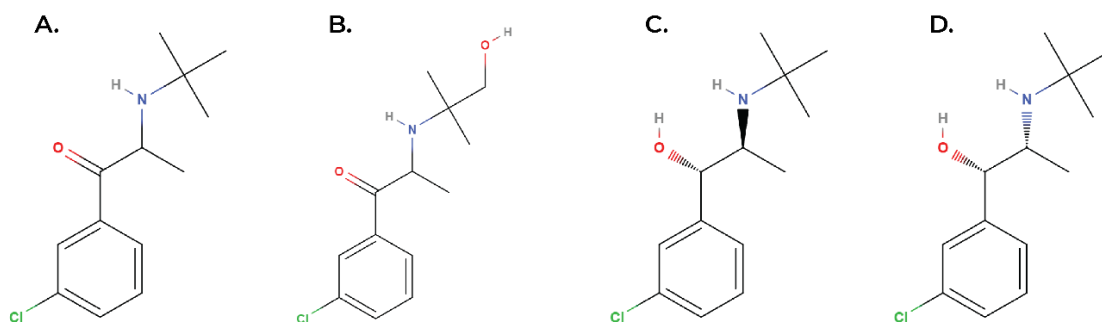


Figura 4 – Estrutura Química do bupropiom (A.), hidroxibupropiom (B.), treoidroxibupropiom (C.)

e o eritroibupropiom (D.) (<https://molview.org/?cid=444>)

O bupropiom é um inibidor da recaptação neuronal das catecolaminas, especificamente da dopamina e da noradrenalina, sendo frequentemente utilizado no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), do Transtorno Afetivo Sazonal (TAS) e, como já mencionado, na cessação do tabagismo.^{[68][69]} O bupropiom é classificado como um antidepressivo atípico, pertencendo a uma nova classe de antidepressivos que não exerce uma ação direta no sistema serotoninérgico.^[69]

O bupropiom tem a capacidade a recaptação da dopamina, aumentando assim a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica e simulando os efeitos da nicotina no NAc e no sistema límbico. Este mecanismo ajuda a aliviar os sintomas de abstinência e a reduzir o desejo de fumar.^{[69][70][71]}

Contudo, em diferentes áreas do cérebro, verificam-se diferentes efeitos causados pelo bupropiom. Para além do efeito antagónico na recaptação de dopamina no núcleo accumbens (NAc), o bupropiom aumenta o transporte vesicular estriatal. Isto significa que há uma maior quantidade de dopamina armazenada nas vesículas sinápticas, resultando num aumento da libertação de dopamina na fenda sináptica da Área Tegmentar Ventral. Esses efeitos são opostos ao que normalmente ocorreria durante a cessação tabágica, ajudando, assim, a atenuar os sintomas de abstinência. O aumento do transporte vesicular estriatal representa uma maior quantidade de dopamina libertada, o que contribui para uma resposta neuroquímica promotora do alívio dos sintomas de abstinência.^{[70][76]}

O bupropiom atua, também, como um antagonista dos recetores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$, o que significa que pode bloquear os efeitos da nicotina e os seus efeitos farmacológicos in vivo.^{[72][73]} Este perfil de ação misto é consistente com a sua classificação como um antidepressivo atípico. A capacidade do bupropiom de antagonizar esses recetores ajuda a reduzir a intensidade dos efeitos da nicotina, contribuindo para a modificação dos comportamentos associados à dependência crónica, como a diminuição do desejo de fumar e a redução dos sintomas de abstinência.^{[74][76]} O que permite alterar os padrões de comportamento que ocorrem em situações de dependência, facilitando o processo de cessação tabágica e promovendo uma maior estabilidade emocional durante a recuperação.

O bupropiom também inibe a recaptação de noradrenalina. Durante a abstinência de opiáceos, é descrito um aumento da libertação de noradrenalina no hipocampo, que recebe projeções do locus coeruleus.^[73] Um processo semelhante pode ocorrer com outras substâncias que causam dependência, como a nicotina. O bupropiom pode, portanto, reduzir a ativação dos neurónios noradrenérgicos no locus coeruleus, como demonstrado em casos de vício em anfetaminas.^[71]

É crucial que o bupropiom seja iniciado 1 a 2 semanas antes da data prevista para abandonar o tabaco. Este início antecipado permite que o medicamento atinja níveis

terapêuticos adequados no organismo, o que aumenta significativamente a sua eficácia no tratamento. Além disso, essa abordagem ajuda a reduzir os sintomas de abstinência, como a ansiedade e o desejo intenso de fumar, preparando o paciente de forma mais adequada para a cessação e aumentando as hipóteses de sucesso no processo. O paciente deve iniciar o tratamento com uma dose de 150 mg, ou seja, um comprimido por dia. Após 1 semana, a dose deve ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia, mantendo esta posologia durante o tratamento.^{[48][64]}

Como efeitos secundários encontram-se descritos:^{[71][72]}

- Insónias;
- Cefaleias;
- Tonturas
- Sudorese
- Perda de peso
- Xerostomia
- Náuseas e vômitos

O bupropiom é contraindicado em pacientes com distúrbio convulsivo, malformação arteriovenosa cerebral, lesão cerebral grave, acidente vascular cerebral e tumor ou infecção no sistema nervoso central.^{[75][76]} Já que desde a sua introdução no mercado, o Bupropiom tem sido associado a relatos de convulsões.^{[68][72]}

Comparação entre o Bupropiom e a restante terapêutica disponível

O ensaio clínico EAGLES, para além de fornecer dados sobre a segurança do medicamento, forneceu dados para ser possível realizar comparações diretas da eficácia do tratamento de 12 semanas com o adesivo transdérmico de nicotina, vareniclina e bupropiom.^[77] As taxas de abstinência contínua bioquimicamente verificadas foram de 16,2% para o bupropiom, 15,7% para os adesivos de nicotina e 9,4% para o placebo. A eficácia de cada uma das terapias foi estatisticamente significativa quando comparadas com o grupo placebo. A eficácia da vareniclina é estatisticamente superior à do bupropiom e aos adesivos transdérmicos de nicotina. No entanto, é importante destacar que esta medicação não está disponível no mercado europeu, uma vez que a *European Medicines Agency* (EMA) confirmou que os níveis de N-nitroso-vareniclina ultrapassam o limite aceitável de ingestão diária. Os resultados deste estudo provaram ser consistentes com os de meta-análises. **(Tabela 2.)**^[75]

Fonte	Tratamento	Número de		RR (95% CI) para cessação ≥ 6 meses	Estimativa de benefício
		Ensaio	Participantes		
Hartmann- Boyce et al, 2018	TRN	133	64 640	1.55 (1.49 - 1.61)	Alta
	Adesivo transdérmico	51	22 581	1.64 (1.53 - 1.75)	
	Pastilhas	56	25 754	1.49 (1.40 - 1.60)	
Howes et al, 2020	Bupropion LP	45	17 866	1.64 (1.52 - 1.77)	Alta
Howes et al, 2020	Bupropion + NRT	12	3487	1.19 (0.94 - 1.51)	Baixa
Cahill et al, 2016	Vareniclina	27	12 625	2.24 (2.06 - 2.43)	Alta
Chang et al, 2015	Vareniclina + NRT	2	787	1.62 (1.18 - 2.23)	Baixa

Tabela 2. – Meta-análises que refletem evidência de eficácia no tratamento do tabagismo, adaptado de [77]

Outros estudos colocam ênfase no facto do Bupropiom e a nicotina apresentarem mecanismos de ação diferentes, e criam a premissa que estas terapias poderam ter um efeito sinérgico na cessação tabágica, porém vários ensaios provam que a nível de eficácia não é o que acontece.^[78] Um dos estudos em questão contou com 893 participantes não deprimidos, que apresentavam uma média de 43 anos, fumavam há 25 anos e diariamente consumiam uma média de 26 cigarros. Durante 2 meses os participantes receberam aleatoriamente como tratamento Bupropiom de libertação prolongada (150 mg/dia por 3 dias, e depois 150 mg duas vezes por dia), ou adesivo transdérmico de nicotina (diminuindo de 2mg/dia para 7 mg/dia), ou medicação combinada de Bupropiom e de adesivo transdérmico, ou placebo.^[79] As taxas de cessação tabágica após 1 ano, controladas por uma medição dos níveis de monóxido de carbono no dia em que iniciou a abstinência, aos 6 meses e aos 12 meses, foram de 15,6%, 27.2%, 30,3% e 35,5% nos grupos placebo, adesivo de nicotina, bupropiom e combinação de adesivo transdérmico de nicotina com o Bupropiom, respectivamente.^[49] Neste estudo, tanto o adesivo transdérmico de nicotina como o bupropiom mostraram-se igualmente eficazes no tratamento do tabagismo, sendo que não se verificou sinergismo entre os dois. No entanto, o bupropiom apresenta outros benefícios adicionais.^{[79][80]}

Embora a maioria das pessoas que pare de fumar sofra um aumento de peso, existe uma variabilidade considerável na quantidade de peso que efetivamente se ganha. As diferenças no ganho de peso entre aqueles que abandonam o hábito tabágico e aqueles que continuam a fumar varia de 2,6 a 5,3 kg.^[81] Daí, um dos fatores considerado no EAGLES foi uma avaliação sobre o peso corporal dos pacientes em relação ao início do tratamento ao fim de 7 semanas. O aumento de peso corporal foi de 2,4 kg, 1,9 kg, 1,2 kg

e 1,1 kg nos grupos placebo, adesivo de nicotina, Bupropiom e terapêutica combinada, respectivamente. Confirmou-se que o ganho de peso foi significativamente menor no grupo que realizou a terapia com Bupropiom e terapia combinada do que nos restantes grupos.^[76]

As reações no local de aplicação são uma das principais preocupações associadas ao uso do adesivo transdérmico de nicotina, com muitos utilizadores a relatarem desconforto na pele. Além disso, anormalidades nos sonhos foram frequentemente observadas como efeitos adversos. Estes fatores podem influenciar a preferência dos pacientes por alternativas ao adesivo. Por outro lado, o bupropiom também apresenta efeitos adversos, sendo os mais comuns a xerostomia e as insónias. Apesar de ambos os tratamentos serem eficazes, é importante considerar estes efeitos secundários na escolha da abordagem terapêutica.^{[72][79]}

Existem profissionais de saúde que sugerem que parar de fumar pode aumentar o risco de transtorno depressivo maior, especialmente entre indivíduos com histórico clínico dessa condição.^[81] Esta hipótese baseia-se na ideia de que a cessação tabágica remove o efeito antidepressivo da nicotina e que o síndrome de abstinência pode induzir sintomas depressivos e um maior nível de stress.^{[49][80]} O bupropiom, utilizado no tratamento do transtorno depressivo maior, apresenta uma vantagem única em relação à terapia de reposição de nicotina (TRN). Estudos demonstraram que o bupropiom pode ser eficaz na redução dos sintomas de abstinência, especialmente em pacientes com histórico de depressão^[79], como evidenciado na **Figura 5**.

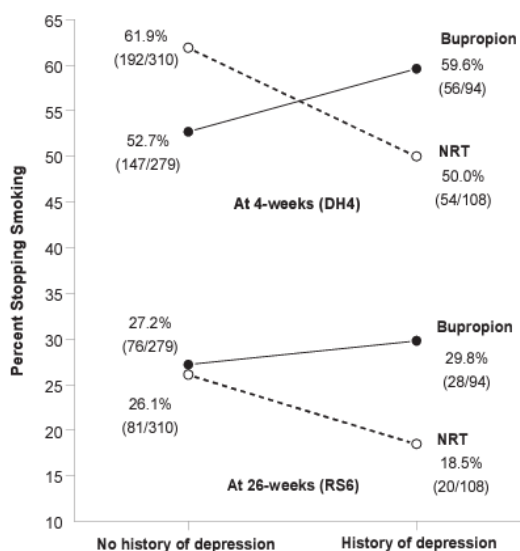


Figura 5. – Relação entre o tratamento, histórico de depressão e cessação tabágica às 4 e 26 semanas após o dia de cessação, retirado de ^[77]

Outro fator a considerar é o atual custo entre ambos os tratamentos, tendo em conta que estatisticamente o vício tem maior prevalência nas populações mais pobres.^[78] A nível nacional, o Bupropiom acaba por ser o tratamento com melhor custo-benefício, visto que é abrangido pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS). E, portanto, o genérico mais acessível no mercado custa ao utente 6.14 €.^[82] Quanto aos adesivos transdérmicos, estes não apresentam qualquer comparticipação por parte do SNS, e mesmo apresentando uma eficácia comprovada, o tratamento para um mês irá sempre ter um valor na ordem dos 60€.

Considerações Finais

A dependência do tabaco é uma condição crónica que apresenta recaídas frequentes, sendo a maioria das recaídas logo após a interrupção da terapia. Assim, a escolha da terapia deve ser sempre realizada com base na preferência do paciente e deve sempre informar o utente dos possíveis efeitos adversos e custos do arsenal terapêutico.

No caso do Bupropiom, os estudos na generalidade apresentam boas evidências da sua eficácia enquanto farmacoterapia oral e não nicotínica, sendo evidente que desempenha um papel importante na saúde pública. O Bupropiom destaca-se por ser eficaz no tratamento de fumadores que não obtiveram sucesso em tentativas anteriores de cessação tabágica, por ser capaz de adiar recaídas por um período de 12 meses após a cessação, de combater o aumento de peso comumente ao abandono do tabaco e de ter impacto em pacientes que desenvolvam ou apresentem quadro depressivo.

Como qualquer outra forma de terapia para cessação tabágica, é apropriada para aqueles com uma forte motivação para abandonar o hábito e deve ser sempre que possível realizada em conjunto com aconselhamento para apoiar a cessação do tabagismo.

Tema 2 – Estatinas e o seu Envolvimento no Desenvolvimento de Diabetes

Escolha e Pertinência do tema no domínio da Farmácia Comunitária

As estatinas, uma classe de medicamentos amplamente prescrita para o tratamento de dislipidemias e com papel de prevenção de doenças cardiovasculares, têm sido objeto de estudo e debate devido à sua potencial associação com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2.

No âmbito da farmácia comunitária, a relevância deste tema é destacado pela sua ligação com o quotidiano dos profissionais de saúde. Os farmacêuticos comunitários desempenham um papel fundamental na promoção do uso adequado de medicamentos, sendo capazes de juntamente da população monitorizar a eficácia e segurança das prescrições. Confrontados com uma ampla prescrição de estatinas, os profissionais de saúde são confrontados com a responsabilidade de educar os pacientes sobre os potenciais riscos e benefícios deste tipo de medicamentos, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de diabetes e que cuidados adotar para prevenir o desenvolvimento desta patologia.

Estudos Clínicos

Embora as estatinas sejam geralmente consideradas seguras e bem toleradas, diversos estudos observacionais, ensaios clínicos e meta-análises sugerem uma possível ligação entre o uso de estatinas e um aumento no risco de desenvolvimento de DM2.^{[86][88]} A primeira análise prospetiva dos efeitos das estatinas na incidência de DM2 foi realizada através do estudo "The Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)". Este estudo mostrou um pequeno, mas significativo, aumento na incidência de diabetes em pacientes tratados com rosuvastatina 20 mg/dia em comparação com o grupo placebo, durante um período médio de 1 ano e 10 meses. Durante este período, o tratamento com rosuvastatina resultou numa redução significativa de 44% nos eventos cardíacos, mas também foi associado a um aumento de 26% no risco de desenvolver DM2.^{[86][87][89][91]} Além disso, uma análise adicional do estudo JUPITER revelou que os participantes com um ou mais fatores de risco (como índice de massa corporal elevado, glicemia em jejum alterada ou HbA1c aumentada) tinham um risco maior de desenvolver DM2 em comparação com aqueles sem esses fatores de risco.

Diversas meta-análises indicam que o risco de DM2 associado ao uso de estatinas varia conforme a classe e a dose da estatina. De acordo com a meta-análise conduzida por Navarese et al., que incluiu 17 ensaios clínicos, a pravastatina apresentou o menor risco de desenvolvimento de DM2.^[92] No entanto, a administração diária de rosuvastatina 20 mg foi associada a um aumento significativo de 25% no risco em comparação com o

placebo, enquanto a atorvastatina 80 mg/dia mostrou um aumento de 15% no risco.^{[87][92]} Outra meta-análise recente revelou que a atorvastatina 80 mg apresenta o maior risco de desenvolvimento de DM2, seguida pela rosuvastatina e pela sinvastatina 80 mg.^{[87][89][93]}

Uma meta-análise que incluiu 20 estudos observacionais analíticos (2 estudos caso-controlo e 18 estudos de coorte) demonstrou um risco aumentado de 44% de DM2 com o uso de estatinas em comparação com o placebo, sendo a rosuvastatina e a atorvastatina os medicamentos com maior risco relativo associado, 1,61 e 1,49, respetivamente.^[89]

As evidências disponíveis indicam que o uso de estatinas está associado a um aumento no risco de desenvolvimento de DM2, embora a magnitude deste efeito varie entre os estudos, incluindo diferenças entre estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados.^[92] No entanto, é importante mencionar que os estudos podem apresentar vieses, como viés de seleção ou de seguimento, que podem comprometer e subestimar os resultados. Além disso, o período de *follow-up* relativamente curto ou a possibilidade de encerramento prematuro do estudo após a confirmação dos benefícios pode limitar a detecção de condições crónicas como a diabetes.^[89] Por outro lado, os estudos observacionais destacam-se em relação aos ensaios clínicos randomizados porque incluem um número significativamente maior de participantes e acompanham os indivíduos durante mais tempo. Essa abordagem mais abrangente aumenta consideravelmente a probabilidade de detectar condições fisiopatológicas, especialmente as que podem demorar vários anos a demonstrar manifestação ou para serem identificadas, como é o caso da DM2.^{[87][92]} No entanto, os estudos observacionais também podem apresentar vieses, como o viés de deteção ou diagnóstico, que ocorre quando um fenómeno é mais suscetível de ser observado num grupo específico de participantes do estudo. Neste contexto, é possível especular que os indivíduos que realizam terapia com estatinas apresentam maior probabilidade de serem submetidos a avaliações clínicas regulares, o que pode aumentar a probabilidade de serem diagnosticados com a doença.^[89]

Estatinas

As estatinas constituem uma classe medicamentosa utilizada, juntamente com cuidados alimentares e prática de exercício físico, no tratamento da hipercolesterolemia. Esses fármacos diminuem os níveis de colesterol total, de colesterol LDL (c-LDL) e triglicérideos, enquanto aumentam os níveis de colesterol HDL (c-HDL).^{[83][84]} O mecanismo de ação das estatinas envolve a inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), o que altera a estrutura da enzima e impede a ligação da HMG-CoA,

essencial para a conversão em mevalonato, um passo crítico na síntese de colesterol. A semelhança estrutural das estatinas com a HMG-CoA permite que compitam e inibam as reações de redução, bloqueando assim a via do mevalonato e, conseqüentemente, a síntese de colesterol.^[85] Por essa razão, as estatinas são frequentemente recomendadas como a primeira linha de tratamento para a prevenção de doenças cardiovasculares.^{[83][85][86][87]}

Embora o principal mecanismo das estatinas seja a inibição reversível e competitiva da HMG-CoA redutase, estes fármacos também apresentam diversos efeitos adicionais, chamados de efeitos pleiotrópicos. Eles podem melhorar a função endotelial, estabilizar placas ateroscleróticas, reduzir o estresse oxidativo e possuir atividade anti-inflamatória, diminuindo os níveis de proteína C reativa e outros mediadores pró-inflamatórios.^[86] Além disso, a diminuição da síntese de colesterol aumenta a expressão dos receptores de LDL no fígado e em outros tecidos, reduzindo os níveis de c-LDL no sangue e, assim, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares.^[86]

As estatinas são classificadas pela sua hidrofobia, sendo divididas em hidrofílicas, como a rosuvastatina e a pravastatina, e lipofílicas, como a atorvastatina, pitavastatina, sinvastatina, fluvastatina, cerivastatina e lovastatina.^{[85][86]} É importante notar que a rosuvastatina, embora hidrofílica, possui um perfil de atividade semelhante ao das estatinas lipofílicas.

Apesar de todas as estatinas visarem a enzima HMG-CoA redutase, o mecanismo pelo qual ocorre a inibição varia. Estatinas hidrofílicas são mais eficazmente absorvidas pelo fígado através de transportadores de membrana, enquanto as lipofílicas atravessam passivamente a membrana hepatocelular. As estatinas lipofílicas também apresentam a capacidade de se difundir para tecidos extra-hepáticos, o que pode explicar a maior incidência de efeitos adversos e a influência no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{[85][86]}

Uma meta-análise de 14 estudos randomizados, envolvendo mais de 18.000 pacientes, confirmou os efeitos positivos das estatinas em indivíduos diabéticos, mostrando uma redução significativa de 21% nos eventos vasculares ao diminuir os níveis de LDL-C.^[87] Portanto, a interrupção do tratamento com estatinas está associada a um aumento do risco cardiovascular, sendo recomendável que a terapia com esses medicamentos continue mesmo após o diagnóstico de DM2.^{[86][90]}

Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus é caracterizada por distúrbios metabólicos onde se verifica presença de hiperglicemia. No que diz respeito à DM2, esta condição envolve mecanismos de resistência à insulina, resultando na diminuição da captação de glicose pelos tecidos

periféricos e no aumento da produção hepática de glicose. Adicionalmente, o aumento dos níveis de ácidos gordos livres e a acumulação de metabolitos lipídicos intermediários contribuem para intensificar a produção de glicose, reduzir a sua utilização periférica e prejudicar a função das células β pancreáticas.^[88]

A incidência de DM2 pode ser avaliada através de diversos índices e critérios clínicos. Um critério comum para o diagnóstico de diabetes é a medição dos níveis de glicose em jejum, sendo considerado positivo quando os valores são iguais ou superiores a 126 mg/dl. Para confirmar o diagnóstico, são necessários dois resultados de glicose em jejum ≥ 126 mg/dl em testes realizados em momentos distintos, com aproximadamente seis meses de intervalo, ou apenas um resultado acima desse valor quando os testes são realizados com menor frequência do que a cada seis meses. Embora a medição dos níveis de glicose em jejum seja um método rápido, acessível e amplamente disponível, é importante destacar que podem ocorrer falsos positivos ou negativos. Outra abordagem diagnóstica para DM2 é a avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c), uma forma de hemoglobina que se liga quimicamente à glicose, refletindo os níveis médios de glicose no sangue ao longo do tempo. O critério habitual para o diagnóstico de DM2 é quando a HbA1c apresenta um valor $\geq 6,5\%$. Embora a avaliação da HbA1c seja útil para o diagnóstico de DM2, esta não fornece informações detalhadas sobre a causa subjacente da hiperglicemia, especificamente a resistência à insulina no transporte de glucose do sangue para os tecidos.^[85]

Possíveis Mecanismos para Desenvolvimento de Diabetes:

Os mecanismos pelos quais o tratamento com estatinas pode levar ao desenvolvimento de DM2 ainda não são completamente compreendidos. No entanto, sabemos que, tanto nos alvos específicos das estatinas quanto fora deles, podem estar envolvidos.^[86] Um desses efeitos é a inibição da via do mevalonato, o que reduz diversas vias biossintéticas celulares, incluindo aquelas relacionadas à homeostasia da glicose. Pesquisas indicam que as estatinas podem interferir na sinalização da insulina e regular negativamente o transportador GLUT-4, um transportador da glicose que está dependente da insulina presente principalmente no tecido adiposo, nos cardiomiócitos e nas células musculares esqueléticas.^{[86][87][89]}

Outros efeitos das estatinas incluem alterações nos níveis de adiponectina, leptina e ácidos gordos livres, o que pode comprometer o metabolismo da glicose. Além disso, as estatinas estão associadas a um comprometimento das vias de sinalização do cálcio e das funções das células β pancreáticas, além de interferirem na maturação e diferenciação dos adipócitos. No que diz respeito à diminuição da sensibilidade à insulina, esta é observada com o uso de atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina.^{[86][87]} As duas primeiras têm a

capacidade de se difundir para o interior das células e interferir nos processos celulares, reduzindo a secreção de insulina em resposta à glicose. No caso da rosuvastatina, apesar de suas propriedades hidrofílicas, a sua alta afinidade e transporte eficiente para dentro das células podem aumentar o risco de desenvolvimento de DM2.^{[85][86][89][91]}

Ação das estatinas nas células β pancreáticas

As células β pancreáticas captam a glicose através do transportador GLUT-2, dando início à glicólise e resultando na produção de ATP. O aumento de ATP leva ao fecho dos canais de potássio, o que aumenta a concentração de K^+ dentro da célula. Esta acumulação de cargas positivas provoca a despolarização da membrana plasmática e a abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem. A entrada de Ca^{2+} é crucial para a exocitose de insulina. Portanto, a manutenção da homeostasia do Ca^{2+} intracelular é vital para assegurar a secreção adequada de insulina e para se preservar a funcionalidade das células β pancreáticas. Estudos sugerem que a sinvastatina pode prejudicar a função das células β pancreáticas, inibindo a atividade do complexo II mitocondrial, o que reduz os níveis citosólicos de ATP e, conseqüentemente, afeta a regulação dos canais de Ca^{2+} tipo L.^[86]

Como referido anteriormente, a secreção de insulina pelas células β é estimulada pela captação de glicose através dos recetores GLUT, sendo o GLUT-2 a isoforma mais predominante. Estudos revelaram que o tratamento com atorvastatina e pravastatina inibe a expressão do GLUT-2 de forma dependente da concentração, prejudicando assim a captação de glicose pelas células. Adicionalmente, a inibição da via do mevalonato pelas estatinas diminui a concentração intracelular de isoprenoides, essenciais para a modificação pós-traducional das proteínas G. Estas proteínas são fundamentais na regulação de vários processos celulares. Assim, ao impedir a prenilação das proteínas G, as estatinas podem comprometer o processo de libertação de insulina em resposta aos níveis de glicose no sangue.^{[86][89]}

Ação das estatinas no tecido adiposo

Nas células do tecido adiposo, as estatinas reduzem a expressão do transportador GLUT-4, um mecanismo que está associado à inibição da síntese de isoprenoides. Conforme mencionado anteriormente, ao inibir a produção de isoprenoides, a prenilação das proteínas G é comprometida. Esse processo é crucial para a translocação do GLUT-4, que ocorre através da ativação da via PI3K-Akt.^[87]

Além disso, as estatinas interferem na diferenciação dos adipócitos, um processo regulado por diversas vias de sinalização e fatores de transcrição, como o recetor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama (PPAR-gama) e a proteína de ligação ao

elemento CCAAT, sendo a expressão destes fatores diminuída pelas estatinas. A interferência na diferenciação dos adipócitos pode, assim, contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina.^{[85][86][91]}

Ação das estatinas no tecido músculo-esquelético

Além de interferirem na translocação do GLUT-4, como mencionado nos mecanismos que ocorrem no tecido adiposo, estudos referem a possibilidade das estatinas poderem promover a acumulação de ácidos gordos livres através do aumento de Acetil-CoA, resultante da inibição da HMG-CoA redutase. Este aumento nos níveis de ácidos gordos livres está associado ao desenvolvimento de resistência à insulina.^{[85][86]}

Mecanismos das estatinas no fígado

O fígado desempenha um papel crucial na manutenção da homeostasia da glicose e é altamente sensível à insulina. Evidências recentes indicam que o tratamento com estatinas pode estar associado a um pior controlo glicémico no fígado, resultando em níveis elevados de glicose em jejum no sangue. Além disso, estudos sugerem que as estatinas podem estimular a gluconeogénese ao ativar enzimas como a fosfoenolpiruvato carboxicinas e a glucose-6-fosfatase. Assim, o aumento da gluconeogénese hepática contribui para a hiperglicemia e a subsequente resistência à insulina.^[86]

Considerações Finais

Concluindo, o risco de desenvolver DM2 é mais acentuado em pacientes de maior idade ^{[91][96]} que recebem tratamento com estatinas e apresentam outras comorbidades, como fatores de risco cardiovasculares, hiperglicemia intermediária, múltiplos componentes da síndrome metabólica, padrões alimentares predisponentes, estilo de vida sedentário, fatores psicossociais e histórico médico prévio^{[85][87][90]}. Um estudo demonstrou que, em indivíduos com nenhum ou apenas um fator de risco, a incidência de DM2 foi semelhante entre aqueles que tomaram doses mais elevadas e doses moderadas de estatinas. No entanto, em pacientes com 2 a 4 fatores de risco, a incidência de DM2 foi maior no grupo de dose alta, alcançando 14,3%, comparado com 11,9% no grupo de dose moderada.^{[85][86][87][92]}

Relativamente ao impacto do tipo de estatina no metabolismo da glicose, as evidências sugerem que nem todas as estatinas têm o mesmo efeito. Algumas estatinas, como a pravastatina e a pitavastatina^[86], reduzem ou, pelo menos, não aumentam o risco de DM2. Estudos mostraram que o tratamento com pravastatina 40 mg/dia está associado

a um menor risco de DM2, enquanto o uso de rosuvastatina 20 mg/dia e atorvastatina 80 mg/dia demonstrou um risco maior.^{[85][86]}

Embora o uso de estatinas possa estar associado ao desenvolvimento de DM2, os benefícios destes medicamentos na redução de enfartes do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e outras doenças cardiovasculares superam o risco de desenvolvimento de diabetes, mesmo em pacientes de alto risco.^{[86][90][96]} Portanto, a interrupção do tratamento com estatinas está associada a um aumento do risco cardiovascular, sendo recomendável que a terapia com esses medicamentos continue mesmo após o diagnóstico de DM2.^{[87][90]}

No entanto, antes de iniciar a terapia com estatinas, é crucial avaliar o risco. Pacientes com fatores de risco devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a alterações nos níveis de glicose e HbA1c no sangue, e medidas preventivas no estilo de vida devem ser implementadas.^[86] Estratégias que podem ser adotadas antes de iniciar a terapia com estatinas incluem a avaliação do risco de desenvolvimento de DM2, a escolha cuidadosa do tipo e da dose da estatina, a consideração do risco-benefício em relação à prevenção de doenças cardiovasculares, e a ponderação de terapias alternativas para reduzir o colesterol.^{[86][92][94]}

O risco de DM2 está associado à dose, potência e classe das estatinas, sendo mais elevado com o uso de sinvastatina, rosuvastatina e atorvastatina em comparação com pravastatina.^{[86][96]} Adicionalmente, a maioria dos estudos que investigaram os possíveis mecanismos fisiopatológicos foi realizada em modelos experimentais in vitro ou em animais. Assim sendo, é fundamental que estes dados sejam posteriormente confirmados em estudos clínicos com humanos, embora estes raramente permitam explorar os mecanismos envolvidos de forma abrangente.^[87]

Conclusão global

Concluindo, reconheço que esta última etapa do meu percurso académico foi a mais desafiadora e enriquecedora. O contacto direto com a prática farmacêutica profissional, especialmente na farmácia comunitária, revelou-se essencial para uma formação completa. Durante os seis meses de estágio, tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade, enfrentando a realidade do mercado de trabalho e compreendendo a responsabilidade e os desafios inerentes à prática profissional do farmacêutico.

Em farmácia comunitária, percebi que a missão do farmacêutico vai muito além do ato de dispensar medicamentos. Cada atendimento é único, exigindo do farmacêutico a capacidade de se adaptar, comunicar eficazmente, saber ouvir e resolver os problemas específicos de cada doente. Com a constante desinformação, é imperativo que o farmacêutico esteja sempre atualizado, conhecendo todo o ciclo do medicamento e assumindo o seu papel como promotor de saúde, contribuindo para a literacia em saúde da população. Este estágio curricular foi fundamental para expandir o meu conhecimento técnico-científico e complementar a formação previamente adquirida. Através das diversas atividades e temas abordados, confirmei que nós, farmacêuticos, possuímos os conhecimentos necessários para resolver quaisquer questões que surjam na farmácia, por mais desafiantes que sejam.

Ao fim desta etapa, estou convicto de que o farmacêutico desempenha um papel crucial na sociedade, não apenas como profissional de saúde, mas também como agente de saúde pública. O estágio permitiu-me adquirir novos conhecimentos, aplicar a teoria na prática e observar a capacidade de intervenção do farmacêutico na deteção e prevenção de problemas de saúde. É evidente a importância de o farmacêutico se manter atualizado para assegurar uma terapêutica eficaz, segura e adequada às necessidades individuais de cada utente.

Com estas experiências e aprendizagens, almejo novas perspetivas futuras, desafios e o reconhecimento da atividade farmacêutica, com a certeza de que a escolha de ingressar nesta profissão foi a mais acertada.

Bibliografia

- [1] - Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
- [2] - Maitland S, Baker M. Serotonin syndrome. *Drug Ther Bull.* 2022 Jun;60(6):88-91. doi: 10.1136/dtb.2021.000032. Epub 2022 May 12. PMID: 35551099.
- [3] - Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352(11):1112-20, 2005. doi: 10.1056/NEJMra041867 Erratum in: *N Engl J Med* 356(23):2437, 2007. Erratum in: *N Engl J Med* 361(17):1714, 2009
- [4] - Hasani R, Sarma J, Kansal S. Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Sertraline and Linezolid. *Anesth Essays Res.* 2019 Jan-Mar;13(1):188-190. doi: 10.4103/aer.AER_173_18. PMID: 31031504; PMCID: PMC6444965.
- [5] - Trazodone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00656>
- [6] - Salman HB, Salman MA, Yildiz Akal E. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on weight loss and cognitive function in overweight or obese individuals on weight-loss diet. *Nutr Hosp.* 2022 Aug 25;39(4):803-813. English. doi: 10.20960/nh.03992. PMID: 35815739.
- [7] - von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients.* 2021 Mar 25;13(4):1074. doi: 10.3390/nu13041074. PMID: 33806218; PMCID: PMC8066148.
- [8] - Office of Dietary Supplements - Omega-3 Fatty Acids. (n.d.). <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>
- [9] - GOED. Global Recommendations for EPA and DHA Intake. April. 2018.
- [10] - Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, Elliott G, Turchini GM. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(11):1684-1727. doi: 10.1080/10408398.2018.1425978. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29494205.
- [11] - Fiala M, Lau YCC, Aghajani A, Bhargava S, Aminpour E, Kaczor-Urbanowicz KE, Mirzoyan H, Nichols I, Ko MW, Morselli M, Santana J, Dang J, Sayre J, Paul K, Pellegrini M. Omega-3 Fatty Acids Increase Amyloid- β Immunity, Energy, and Circadian Rhythm for Cognitive Protection of Alzheimer's Disease Patients Beyond Cholinesterase Inhibitors. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(3):993-1002. doi: 10.3233/JAD-200252. PMID: 32390637; PMCID: PMC10190202.
- [12] – Moore SA. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front Vet Sci.* 2016 Feb 22;3:12. doi: 10.3389/fvets.2016.00012. PMID: 26942185; PMCID: PMC4762016.

- [13] – Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002818. doi: 10.1002/14651858.CD002818. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002818. PMID: 12804439.
- [14] – Pilling, Kerstin & Butterworth, RF. Amantadine for the treatment of fatigue in Multiple Sclerosis: Systematic Review and Summary of the Evidence Base. *J Mult Scler* (Foster City), 2021, 8(10), 272.
- [15] – Nourbakhsh, B. et al. (2021) 'Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial', *The Lancet Neurology*, 20(1), pp. 38–48. doi:10.1016/s1474-4422(20)30354-9.
- [16] - Generali JA, Cada DJ. Amantadine: multiple sclerosis-related fatigue. *Hosp Pharm.* 2014 Sep;49(8):710-2. doi: 10.1310/hpj4908-710. PMID: 25477595; PMCID: PMC4252198.
- [17] – Rasquin LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. 2022 Nov 15. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29083730.
- [18] – Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life.* 2015 Apr-Jun;8(2):187-92. PMID: 25866577; PMCID: PMC4392089.
- [19] – Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec;33(6):981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23065822; PMCID: PMC5393155.
- [20] - Attia, G.M., Almouteri, M.M. and Alnakhli, F.T. (2023) 'Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Related infertility', *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.44493.
- [21] - Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):56. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15. PMID: 25333031; PMCID: PMC4200666.
- [22] - Fruzzetti, F. et al. (2016) 'Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)', *Gynecological Endocrinology*, 33(1), pp. 39–42. doi:10.1080/09513590.2016.1236078.
- [23] - Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life.* 2015 Apr-Jun;8(2):187-92. PMID: 25866577; PMCID: PMC4392089.
- [24] - Mathur, R. et al. (2008) 'Use of metformin in polycystic ovary syndrome', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), pp. 596–609. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.010.

- [25] – 9001 NPEI. Sistemas de Gestão da Qualidade Requisitos (ISO 9001:2015). Instituto Português da Qualidade
- [26] - 2015. 10. Portaria nº 594/2004 ddj. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República n.º 129/2004
- [27] - Michalek, I.M., Loring, B. and John, S.M. (2016) 'A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(2), pp. 205–212. doi:10.1111/jdv.13854.
- [28] - Armstrong, A.W. and Read, C. (2020) 'Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis', *JAMA*, 323(19), p. 1945. doi:10.1001/jama.2020.4006.
- [29] - Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021 May;21(3):170-173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257. PMID: 34001566; PMCID: PMC8140694.
- [30] - Zeichner JA. Use of Topical Coal Tar Foam for the Treatment of Psoriasis in Difficult-to-treat Areas. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Sep;3(9):37-40. PMID: 20877524; PMCID: PMC2945847.
- [31] - Mosca M, Hong J, Hadeler E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp Psoriasis: A Literature Review of Effective Therapies and Updated Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):769-797. doi: 10.1007/s13555-021-00521-z. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33893995; PMCID: PMC8163911.
- [32] - Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, van Houtum JL, van de Kerkhof PC, Kiemeneij LA. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):329-34. doi: 10.1080/09546630701496347. PMID: 17852640.
- [33] - WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition. WHO, Geneva, 2021
- [34] - *Tabagismo SNS24*. Available at: <https://www.sns24.gov.pt/tema/dependencias/tabagismo/> (Accessed: 4 May 2024).
- [35] - Ana Margarida Pereira, Smoking in Portugal: Where do we stand today?, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 38, Issue 8, 2019, Pages 595-597, ISSN 0870-2551, <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.002>.
- [36] – Inquérito Nacional de Saúde 2019 | Há menos fumadores, mas aumentou o consumo arriscado de bebidas alcoólicas (no date) Inquérito Nacional de Saúde 2019 . Available at: https://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=441296379&att_display=n&att_download=y (Accessed: 16 November 2023).
- [37] - PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO TABAGISMO PORTUGAL 2020 Direção-Geral da Saúde. Available at: <https://www.dgs.pt/portal-da->

estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1219984-pdf.aspx?v= (Accessed: 16 November 2023).

[38] – Tabaco OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Available at: <https://www.paho.org/pt/topicos/tabaco> (Accessed: 18 November 2023).

[39] - Janssen F, El Gewily S, Bardoutsos A. Smoking epidemic in Europe in the 21st century. *Tob Control*. 2021 Sep;30(5):523-529. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-055658. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32769210; PMCID: PMC8403059.

[40] – U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

[41] – Fowler, C.D., Turner, J.R., Imad Damaj, M. (2019). Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. In: Nader, M., Hurd, Y. (eds) Substance Use Disorders. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 258. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2019_252

[42] - Le Foll B, Piper ME, Fowler CD, Tonstad S, Bierut L, Lu L, Jha P, Hall WD. Tobacco and nicotine use. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Mar 24;8(1):19. doi: 10.1038/s41572-022-00346-w. PMID: 35332148.

[43] - Picciotto MR, Kenny PJ. Mechanisms of Nicotine Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 May 3;11(5):a039610. doi: 10.1101/cshperspect.a039610. PMID: 32341069; PMCID: PMC8091956.

[44] – Jackson KJ, Muldoon PP, De Biasi M, Damaj MI. New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015 Sep;96(Pt B):223-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.009. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25433149; PMCID: PMC4444410.

[45] - Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403-414. doi: 10.2174/1570159X15666171103152136. PMID: 29110618; PMCID: PMC6018192.

[46] – Heath D. Schmidt, Laura E. Rupprecht, Nii A. Addy; Neurobiological and Neurophysiological Mechanisms Underlying Nicotine Seeking and Smoking Relapse. *Molecular Neuropsychiatry* 8 February 2019; 4 (4): 169–189.

[47] - Zhang JJ, Fu H, Lin R, Zhou J, Haider A, Fang W, Elghazawy NH, Rong J, Chen J, Li Y, Ran C, Collier TL, Chen Z, Liang SH. Imaging Cholinergic Receptors in the Brain by Positron Emission Tomography. *J Med Chem*. 2023 Aug 24;66(16):10889-10916. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00573. Epub 2023 Aug 15. PMID: 37583063; PMCID: PMC10461233.

- [48] - Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;147:1-46. doi: 10.1007/s10254-003-0005-1. Epub 2003 Mar 20. PMID: 12783266.
- [49] - Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 2010 Jun 17;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890. PMID: 20554984; PMCID: PMC2928221.
- [50] - Ashare RL, Falcone M, Lerman C (2014) Cognitive function during nicotine withdrawal: implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology* 76(Pt B):581–591
- [51] - Tapia MA, Jin XT, Tucker BR, Thomas LN, Walker NB, Kim VJ, Albertson SE, Damuka N, Krizan I, Edassery S, Savas JN, Solingapuram Sai KK, Jones SR, Drenan RM. Relapse-like behavior and nAChR sensitization following intermittent access nicotine self-administration. *Neuropharmacology.* 2022 Jul 1;212:109066. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109066. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35461879; PMCID: PMC9527938.
- [52] – Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3(3):CD001292. doi:10.1002/14651858.CD001292.pub3
- [53] - Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 17;11(11):CD003289. doi: 10.1002/14651858.CD003289.pub6. PMID: 29148565; PMCID: PMC6486118.
- [54] - Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3(3):CD001007. doi:10.1002/14651858.CD001007.pub3
- [55] – Aubin HJ, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Feb;77(2):324-36. doi: 10.1111/bcp.12116. PMID: 23488726; PMCID: PMC4014023.
- [56] – Humberto K. Choi, Jorge Ataucuri-Vargas, Charlie Lin, Amanda Singrey
Cleveland Clinic Journal of Medicine Jul 2021, 88 (7) 393-404; DOI: 10.3949/ccjm.88a.20099
- [57] – Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333(18):1196–1203. doi:10.1056/NEJM199511023331807
- [58] – Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, Sarzani R. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Oct;27(5):349-362. doi: 10.1007/s40292-020-00396-9. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578165; PMCID: PMC7309212.

- [59] – Drug and Therapeutics Bulletin. Republished: nicotine and health. BMJ 2014; 349:2014.7.0264rep. doi:10.1136/bmj.2014.7.0264rep
- [60] – Wadgave U, Nagesh L. Nicotine Replacement Therapy: An Overview. Int J Health Sci (Qassim). 2016 Jul;10(3):425-35. PMID: 27610066; PMCID: PMC5003586.
- [61] – Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. Nicotine Tob Res 2005; 7(4): 491–9.
- [62] – Gómez-Coronado, N., Walker, A.J., Berk, M. and Dodd, S. (2018), Current and Emerging Pharmacotherapies for Cessation of Tobacco Smoking. Pharmacotherapy, 38: 235-258. <https://doi.org/10.1002/phar.2073>
- [63] – Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. Arch Intern Med 1998; 158(18): 2035–9
- [64] – Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>
- [65] – Ahmed Naguy; Clonidine Use in Psychiatry: Panacea or Panache?. Pharmacology 6 June 2016; 98 (1-2): 87–92. <https://doi.org/10.1159/000446441>
- [66] - Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(3):CD000058. doi: 10.1002/14651858.CD000058.pub2. PMID: 15266422; PMCID: PMC7038651.
- [67] - S.R. Khan, R.T. Berendt, C.D. Ellison, A.B. Ciavarella, E. Asafu-Adjaye, M.A. Khan, P.J. Faustino, Chapter One - Bupropion Hydrochloride, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press, Volume 41, 2016, Pages 1-30, <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.12.001>.
- [68] – Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK: Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. Ther Adv Psychopharmacol. 2016 Apr;6(2):99-144. doi: 10.1177/2045125316629071. Epub 2016 Feb 18. (PubMed ID 27141292)
- [69] - Pandhare A, Pappu AS, Wilms H, Blanton MP, Jansen M: The antidepressant bupropion is a negative allosteric modulator of serotonin type 3A receptors. Neuropharmacology. 2017 Feb;113(Pt A):89-99. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.09.021. Epub 2016 Sep 24. (PubMed ID 27671323)
- [70] – Choi HK, Ataucuri-Vargas J, Lin C, Singrey A. The current state of tobacco cessation treatment. Cleve Clin J Med. 2021 Jul 1;88(7):393-404. doi: 10.3949/ccjm.88a.20099. PMID: 34210714.
- [71] - Warner, C., & Shoaib, M. (2005). How does bupropion work as a smoking cessation aid? Addiction Biology, 10(3), 219–231. doi:10.1080/13556210500222670

- [72] - Hays, J.T., Ebbert, J.O. Bupropion for the Treatment of Tobacco Dependence. *Mol Diag Ther* 17, 71–83 (2003). <https://doi.org/10.2165/00023210-200317020-00001>
- [73] – Benarroch, E.E. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res* 373, 221–232 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1>
- [74] - Balfour, The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion, *Int. J. Clin. Pract.*, № 55, c. 53
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2001.tb10974.x>
- [75] - Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018 May 1;178(5):622-631. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0397. PMID: 29630702; PMCID: PMC6145797.
- [76] - Scott Wilkes (2008) The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 3:1, 45-53, DOI: 10.2147/copd.s1121
- [77] - Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z, O'Gara C, McRobbie H, Humphrey K, Ali R, Strang J, Sutherland G. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. *Addiction.* 2013 Dec;108(12):2193-201. doi: 10.1111/add.12304. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23859696; PMCID: PMC4282128.
- [78] – Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4(4):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 May 24;5:CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub6. PMID: 32319681; PMCID: PMC7175455.
- [79] – Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub4. PMID: 18253970.
- [80] – Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Dec;31(12):580-6. doi: 10.1016/j.tips.2010.09.004. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20965579; PMCID: PMC2991594.
- [81] – Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Sep;24(9):1834-41. doi: 10.1002/oby.21582. PMID: 27569117; PMCID: PMC5004778.
- [82] – Bupropiom - infarmed. Available at: http://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dc&escolha_dci=QnVwcm9waW9t (Accessed: 4 Dezembro 2023).

- [83] - Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31194369.
- [84] - Sizar O, Khare S, Patel P, Talati R. Statin Medications. 2024 Feb 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28613690.
- [85] - Alvarez-Jimenez, L., Morales-Palomo, F., Moreno-Cabañas, A., Ortega, J. F., & Mora-Rodríguez, R. (2023). Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pharmacology*, 947, 175672. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175672>
- [86] – Galicia-Garcia, U., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Uribe, K. B., Siddiqi, H., Ostolaza, H., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2020). Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4725. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>
- [87] - Climent, E., Benaiges, D., & Pedro-Botet, J. (2019). Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 31(5), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.12.001>
- [88] - Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021 Sep 27. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905339.
- [89] – Casula, M., Mozzanica, F., Scotti, L., Tragni, E., Pirillo, A., Corrao, G., & Catapano, A. L. (2017). Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 27(5), 396–406. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.03.001>
- [90] - Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Feb;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 May;39(5):e158. doi: 10.1161/ATV.0000000000000081. PMID: 30580575.
- [91] – Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A., & Taylor, B. (2016). Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
- [92] - Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, Caputo S, Grzesk G, Kubica A, Swiatkiewicz I, Sukiennik A, Kelm M, De Servi S, Kubica J. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352266.

[93] – Thakker, D., Nair, S., Pagada, A., Jamdade, V., & Malik, A. (2016). Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(10), 1131–1149. <https://doi.org/10.1002/pds.4020>

[94] – Lazarte, J., & Hegele, R. A. (2020). Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 44(1), 53–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jcid.2019.07.003>

[95] - al HCe. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. . 2009

[96] - J. Hoogwerf, B. (2023). Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 53-62. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22069>

Anexos

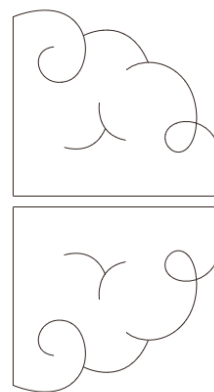
Anexo 1. – Tabela de Formações

Tema da Formação	Formador	Duração	Local
Suplementação à base de Colagénio	Diana Martins Formadora Sell-Out - Uriach	2 horas	Farmácia Av. Brasil
Formação e Aconselhamento sobre Métodos Contraceção Emergência	Maria João Castro Delegada Informação - Gedeon Richter	1 hora	Farmácia Av. Brasil
Curso Geral L'Oréal	Ana Lúcia Rosa PharmaCoach - L'Oréal	2 horas	Farmácia Av. Brasil
Avaliação e Cuidados sobre o Olho Seco	Andreia Cardoso Sales Representative - Théa	1 hora	Farmácia Av. Brasil
Masterlass - Dercos	Inês Silva Education and Training - L'Oréal Joana Nobre Farmacêutica Especialista Dermocosmética	2 horas	Boeira Garden Hotel

Anexo 2. – Apresentação Utilizada Durante Formação Interna



Síndrome Serotoninérgica



Ruben Seixas

Síndrome Serotoninérgica

Condição potencialmente fatal resultante do excesso de serotonina no sistema nervoso central.

Causas?

Frequentemente desencadeada por **medicamentos** ou **interações medicamentosas** que **aumentam os níveis de serotonina**

antidepressivos, alguns analgésicos e drogas

Sintomatologia

Ligeira

- Arrepios
- Diarreia
- Rigidez Muscular
- Sudorese

Moderada

- Agitação
- Hiperreflexia
- Tremores
- Espasmos

Grave

- Febre Elevada
- Convulsões
- Taquicardia
- Alucinações

Tratamento

Casos Ligeiros

Interrupção do medicamento causador e cuidados de suporte.

Casos Graves

Hospitalização, administração de relaxantes musculares, agentes bloqueadores da produção de serotonina, fluidos intravenosos e medicamentos para controlar a frequência cardíaca e a pressão arterial.

Prevenção

SSRIs

- Citalopram
- Fluoxetina
- Fluvoxamina
- Olanzapina
- Paroxetina

SNRIs

- Duloxetina
- Venlafaxina

Triptanos

- Zolmitriptano
- Frovatriptano
- Eletriptano
- Almotriptano
- Sumatriptano

Outros

- Buspirona
- Carbamazepina
- Cocaína
- Fentanilo
- Lítio
- Metadona
- Mirtazapina
- Ondansetron
- Tramadol
- Trazodona
- Ácido Valpróico

Prevenção

Gestão Medicamentosa:

Monitorização cuidadosa e ajuste de medicamentos serotoninérgicos



Educação do Utente:

Conscientização dos sintomas e a importância de procurar atenção médica imediata se os sintomas surgirem.

Bibliografia

- [1] – Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
- [2] – Maitland S, Baker M. Serotonin syndrome. Drug Ther Bull. 2022 Jun;60(6):88–91. doi: 10.1136/dtb.2021.000032. Epub 2022 May 12. PMID: 35551099.
- [3] – Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 352(11):1112–20, 2005. doi: 10.1056/NEJMra041867 Erratum in: N Engl J Med 356(23):2437, 2007. Erratum in: N Engl J Med 361(17):1714, 2009
- [4] – Hasani R, Sarma J, Kansal S. Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Sertraline and Linezolid. Anesth Essays Res. 2019 Jan–Mar;13(1):188–190. doi: 10.4103/aer.AER_173_18. PMID: 31031504; PMCID: PMC6444965.
- [5] – Trazodone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. (n.d.). DrugBank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00656>
- [6] – Charles H. Brown, M.P. (2010) Drug-induced serotonin syndrome, U.S. Pharmacist – The Leading Journal in Pharmacy. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-induced-serotonin-syndrome> (Accessed: 15 July 2024).



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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