U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cátia Luzia Fernandes Antunes

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Cátia Luzia Fernandes Antunes

Farmácia de Gondarém

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Maria José Faria Padrão

Novembro 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 3 de dezembro de 2024

Cátia Luzia Fernandes Antunes

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, no âmbito do estágio curricular decorrido na Farmácia de Gondarém, no Porto, durante 6 meses.

Inicia-se com uma breve contextualização do local de estágio e do seu funcionamento, seguida do cronograma e descrição das atividades inerentes à função farmacêutica. Alguns atendimentos e dúvidas colocadas pelos utentes, motivaram momentos de pesquisa científica que permitiram dar resposta às dúvidas dos utentes, bem como, contribuir para um uso responsável e seguro do medicamento. Na primeira atividade "Suplementação com L-lisina na profilaxia do herpes labial", é descrito o papel da L-lisina na profilaxia das infeções herpéticas, na tentativa de encontrar opções para minimizar a sintomatologia angustiante e diminuir a recorrência da infeção.

Na atividade 2, "Risco de hiponatremia associado ao uso de antidepressivos no idoso", foi feita uma pesquisa científica instigada por uma alteração numa medicação habitual, com o objetivo de perceber a causa-efeito que relaciona os antidepressivos e a hiponatremia no idoso.

A atividade 3 "Cefaleia associada ao uso excessivo de medicação", aborda a causa da 3ª cefaleia mais comum, associada a morbilidade significativa e que é muitas vezes subdiagnosticada.

Na segunda parte deste relatório, foram desenvolvidos dois temas com maior aprofundamento científico. No primeiro tema "Infeção por *Helicobacter pylori*", são explorados os desafios na erradicação de uma das infeções bacterianas crónicas mais disseminadas por todo o mundo, bem como, os mecanismos de virulência e opções de tratamento e de terapêuticas adjuvantes. Este tema foi apresentado à equipa da Farmácia de Gondarém, na forma de uma apresentação *PowerPoint.*

O segundo tema aborda a "Utilização da cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento", uma abordagem inovadora no tratamento da depressão que surge na tentativa de suprir a necessidade de novas opções terapêuticas. São abordados os mecanismos de ação por detrás da sua atividade, bem como, a eficácia nas diferentes vias de administração e a psicoterapia assistida por cetamina.

Agradecimentos

Chegou ao fim o meu percurso pelo MICF, um percurso desafiante, turbulento e complexo, que exigiu de mim muita resiliência e superação, mas também um percurso muito gratificante e enriquecedor. É momento de agradecer a quem permitiu e acompanhou de perto esta minha caminhada.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e nela todos os docentes e não docentes, obrigada pelo contributo na minha formação com um ensino de excelência, dedicação e orientação. Em particular, ao Professor Doutor Carlos Afonso pelo apoio nesta última etapa.

À equipa da Farmácia de Gondarém, muito obrigada pela forma calorosa como me receberam e por me terem integrado tão bem na vossa equipa. Obrigada pela confiança, pelo apoio e paciência às minhas dúvidas. Obrigada por me transmitirem a verdadeira essência daquilo que é ser farmacêutico.

Ao Núcleo de ação social da AEFFUP e à Associação Cura +, projetos de voluntariado que integrei durante o meu percurso académico, obrigada pela oportunidade de crescer, enquanto pessoa e futura farmacêutica.

Um agradecimento muito especial aos meus pais, ao meu querido irmão, à Sónia e às tias Dulce e Maria. Obrigada por me terem permitido rumar à Invicta com uma mala cheia de sonhos, por me terem sempre apoiado e encorajado em todo o percurso e nunca me terem largado a mão, mesmo nos momentos mais difíceis. O vosso esforço e o vosso amor por mim, permitiram-me chegar até aqui. Muito obrigada!

Ao Francisco, um enorme obrigada por todo o apoio, companheirismo e paciência. Obrigada por me ajudares a perceber que nem tudo é tão mau quanto parece, por me fazeres acreditar que sou capaz a tudo o que me proponho e por nunca me teres deixado desistir. Obrigada por seres a calma no caos. Obrigada por seres o meu porto de abrigo.

Às minhas amigas, em especial à Luzia, à Clarisse, à Mariana Ramos e à Sara, obrigada por me terem acompanhado do início ao fim, por estarem sempre lá nos momentos mais divertidos e inesquecíveis, mas também nos mais difíceis. Obrigada por me terem sempre dado a força, o apoio e motivação que precisava para chegar até aqui.

Aos vizinhos que o Porto me deu, obrigada por serem conforto, alegria e distração nos momentos em que é mais difícil estar longe de casa.

Um enorme obrigada a todos! Sozinha não teria conseguido.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

Chico Xavier

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1
1. Contextualização do estágio curricular 1
2. Cronograma e sua explicação 2
3.1. Atividade 1: Suplementação com L-lisina na profilaxia do herpes labial 3
3.2. Atividade 2: Risco de hiponatremia associado ao uso de antidepressivos no idoso 6
3.3. Atividade 3: Cefaleia associada ao uso excessivo de medicação 8
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 10
1.A bactéria 10
2.Epidemiologia 11
3.Sintomatologia 12
4.Transmissão 12
5.Fatores de Risco 13
6. Fatores de virulência 13
7.Diagnóstico 14
8.Tratamento 16
9. Terapêutica adjuvante probiótica 17
10. Conclusão 19
Tema 2 – A cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento 19
1.Depressão 19
2.A história da cetamina 20
3.A molécula 21
4. Mecanismo e ação 22
5.Vias de administração 23
6.Terapia assistida com cetamina 24
7.Potencial de abuso 25
8. Conclusão 26
Conclusão global 28
Bibliografia 29
Anexos 40

Índice de Figuras

Figura 1 - Enantiómeros da cetamina. Retirada de [81]

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia de Gondarém

Índice de Anexos

Anexo 1 - Formação interna. Tema 1: "Infeção por *Helicobacter pylori"*

Anexo 2- Regime Terapêutico de Pylera ®. Adaptado de [55]

Anexo 3- Mecanismo de ação da cetamina. Retirado de [78]

Anexo 4 Contraindicações da cetamina e situações de precaução especial. Adaptado de [98]

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ADH: Hormona antidiurética

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

BabA: Adesina de ligação ao antigénio do grupo sanguíneo

CagA: Citotoxina A

ELISA: Imunoensaio enzimático

EV: Endovenosa

FEFO: "First Expired First Out"

HSV-1: Vírus *herpes simplex* tipo 1

IBP: Inibidores da bomba de protões

ISRSN: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

ISRS: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

MALT: Linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica

MDMA: 3,4-milenodioximetanfetamina

MPS: Medicamentos e Produtos de Saúde

OipA: Proteína inflamatória externa A

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

SabA: Adesina de ligação ao ácido siálico

SERT: Transportador de serotonina

VacA: Citocina vacuolizante

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular teve lugar na Farmácia de Gondarém, no Porto, e decorreu de 15 de fevereiro a 16 de agosto, sob orientação da Dra. Maria Padrão e auxiliado por toda a equipa da Farmácia de Gondarém.

Esta farmácia localiza-se na rua de Gondarém 356/360, 4150-371 Porto, na União de Freguesias de Aldoar, Foz do Douro e Nevogilde, uma zona residencial que privilegia da proximidade à praia, a estabelecimentos de comércio local, a um Jardim de infância e escola do primeiro ciclo, a uma unidade de saúde familiar e ainda, clínicas de medicina dentária e estética. Esta localização, contribui para uma grande diversidade de utentes, maioritariamente residentes da zona, de diferentes faixas etárias e classes sociais, com predomínio de idosos polimedicados e utentes da classe social média-alta, mas também muitos turistas.

A Farmácia de Gondarém dispõe de vários serviços, como a determinação de parâmetros fisiológicos e biológicos, como pressão arterial, peso, glicemia, colesterol total, triglicerídeos e perfil lipídico. Para além destes serviços, realiza testes rápidos de antigénio, a administração de medicamentos injetáveis ou vacinas e permite a recolha de medicamentos fora de validade e de embalagens vazias através do ValorMed. A Farmácia de Gondarém, disponibiliza ainda consultas de nutrição e podologia, por marcação prévia.

A direção técnica da farmácia está à competência da Dra. Maria Padrão. A nível de recursos humanos, incluem a equipa da farmácia, 2 farmacêuticos, 1 técnica de farmácia, 1 técnica auxiliar de farmácia e 1 auxiliar de limpeza e manutenção.

O horário de funcionamento desta farmácia é das 08h30 às 20h nos dias úteis, das 9h30 às 19h aos sábados e das 9h30 às 13h aos domingos, estando encerrada aos feriados. Enquanto estagiária o meu horário consistiu em 7 horas diárias e foi variável e adaptado às necessidades da farmácia, tendo tido a oportunidade de fazer quer a abertura da farmácia quer o fecho.

2. **Cronograma e sua explicação**

Durante o meu estágio na Farmácia de Gondarém desenvolvi várias atividades, as quais se encontram indicadas a azul na **Tabela 1.**

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia de Gondarém

Atividades	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, conferência e armazenamento de encomendas							
Verificação de prazos de validade e gestão de stocks							
Gestão de devoluções							
Recolha ValorMed							
Gestão de reservas							
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial							
Observação de atendimentos							
Atendimento supervisionado							
Atendimento autónomo							
Conferência do receituário							

Numa primeira fase do estágio, comecei com atividades de *backoffice* como a receção, conferência, armazenamento e organização dos medicamentos, que me permitiram desde cedo conhecer o funcionamento e organização da farmácia, familiarizar-me com os Medicamentos e Produtos de Saúde (MPS) e com o sistema informático utilizado, o Sifarma 2000® e o novo módulo de atendimento do Sifarma®. Esta fase, foi fulcral para mais à frente facilitar o atendimento, pois permitiu-me conhecer as localizações dos medicamentos, fazer a associação das substâncias ativas com os nomes comerciais e consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do curso, como indicação terapêutica, posologia e efeitos adversos.

A organização dos MPS no robô, nos lineares e no frigorífico, foi sempre feita com base no método FEFO ("First Expired First Out").

Ao longo do estágio, acompanhei outras atividades fulcrais para garantir o bom funcionamento da farmácia, como a gestão de stocks, feita através dos stocks mínimos e máximos adaptados às necessidades, e ainda a gestão de reservas e a gestão de devoluções. Fiquei também encarregue de verificar os prazos de validade, tanto no momento da receção das encomendas quanto mensalmente, com base na listagem de controlo de validades que inclui todos os produtos cuja validade termina no prazo de dois meses.

Desde o primeiro mês, tive a oportunidade de realizar a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, glicemia, pressão arterial, colesterol total e perfil lipídico. Estes momentos constituíram o meu primeiro contacto com os utentes e foram muito importantes para conseguir

adaptar a comunicação a cada utente, para promover uma correta adesão à terapêutica e aconselhamento de medidas não farmacológicas que promovam um estilo de vida saudável.

Numa fase seguinte do meu estágio, tive a oportunidade de assistir atentamente a alguns atendimentos realizados pela equipa, o que me permitiu não só perceber como trabalhar com o sistema durante um atendimento, mas também as diferentes formas de abordar os utentes e as questões a colocar aquando do aconselhamento farmacêutico numa situação clínica ligeira ou na dispensa de uma receita, de medicação nova ou habitual.

Quando me senti confortável, comecei a atender com supervisão da equipa, que estava sempre disponível para esclarecer alguma dúvida sobre o aconselhamento ou sobre o modo de funcionamento do sistema. No mês de abril, comecei o atendimento de forma autónoma, onde tive a oportunidade de fazer a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, de medicamentos sujeitos a receita médica especial, como psicotrópicos e estupefacientes, e ainda a dispensa e aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica e de produtos de higiene, produtos dermocosméticos e medicamentos de uso veterinário. Ao longo dos atendimentos, contactei com os diferentes tipos de receitas, eletrónicas desmaterializadas, eletrónicas materializadas e manuais. Contactei também com os diferentes organismos, sistemas e subsistemas de comparticipação, como o serviço nacional de saúde e o SAMS, entre outros.

Pontualmente, surgiu a necessidade de realizar encomendas instantâneas ou via verde e de contactar diretamente o laboratório ou fornecedor de forma a suprir alguma necessidade de um medicamento ou produto de saúde.

No mês de julho, tive a oportunidade de acompanhar a Dra. Maria Padrão na conferência do receituário, tarefa que me permitiu perceber as particularidades de cada sistema de comparticipação e que se revelou muito intuitiva, graças à organização mantida ao longo do mês durante os atendimentos.

Nos últimos meses do estágio, foquei-me em conseguir consolidar tudo aquilo que havia aprendido e em melhorar a comunicação com os utentes, de forma a criar uma relação de confiança que facilita a intervenção farmacêutica e permite disponibilizar o melhor aconselhamento possível.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Suplementação com L-lisina na profilaxia do herpes labial

Contextualização

Durante os atendimentos em farmácia comunitária, contactei com muitos utentes que procuravam um antivírico para o alívio dos sintomas associados ao herpes labial. Num destes atendimentos, uma utente questionou-me se haveria alguma suplementação que pudesse fazer de

forma preventiva para diminuir a recorrência das suas infeções herpéticas. Face a esta questão, senti a necessidade de investigar de forma a prestar o melhor aconselhamento que me era possível.

Desenvolvimento

O herpes labial é uma infeção muito frequente causada maioritariamente pelo vírus *herpes simplex* tipo 1 (HSV-1), ou em alguns casos, pelo vírus *herpes simplex* tipo 2 (HSV-2), sendo que este último está mais frequentemente associado a infeções genitais.[1,2] HSV-1 é um agente infecioso da família *Herpesviridae* e subfamília *Alphaherpesvirinae*, vírus ADN (ácido desoxirribonucleico) cadeia dupla com nucleocápside, o qual está revestido por um complexo envelope formado por uma bicamada lipídica. Após uma primeira infeção, permanece latente nos neurónios dos gânglios sensoriais próximos, normalmente no gânglio trigémeo, podendo reativar-se periodicamente.[1,2,4,5,6]

A maioria das infeções herpes labial são benignas, mas podem causar morbilidade e mortalidade significativas, sobretudo em imunossuprimidos.[6] A primeira manifestação são alguns pródromos que antecedem o aparecimento da lesão, como uma sensação de formigueiro, dor ou irritação em torno da área onde irá aparecer a lesão. Posteriormente, 6 a 48 horas depois, surge uma mácula vermelha, que é rapidamente coberta por vesículas cheias de líquido contagioso. Segue-se a fase de exsudação, onde as vesículas rebentam, exsudam o líquido e deixam úlceras dolorosas, que são depois recobertas por uma crosta amarelada que, na fase da cicatrização começa a desfazer-se e as lesões do herpes cicatrizam.[1,6,7]

A infeção primária ocorre habitualmente ainda na infância, sendo a maior parte dos casos inaparentes. No entanto, dependendo do estado imunitário do hospedeiro, pode apresentar casos graves, associados a febre, mal-estar, linfadenopatia, astenia, mialgia, sensação de ardor ou formigueiro e evoluir para gengivoestomatite do recém-nascido ou encefalite herpética (a causa mais frequente da encefalite aguda). [1,8] Após a infeção primária, podem ocorrer recorrências, que são normalmente menos graves, duram menos tempo e podem ser desencadeadas por alguns fatores como: a exposição à radiação ultravioleta, febre, menstruação, stress emocional ou físico, alterações hormonais ou climáticas, medicação (antibióticos, por exemplo) e doenças infeciosas ou fatores imunossupressores (quimioterapia ou radioterapia, por exemplo).[1,5,9]

Em casos de infeções recorrentes, alguns cuidados podem ajudar a diminuir a probabilidade de um novo surto, como evitar a exposição aos fatores mencionados anteriormente, bem como aplicar um hidratante labial com proteção solar ou recorrer à suplementação com L-lisina.[3,5,10]

A L-lisina, ou ácido (S)-2,6-diamino-hexanóico, é um aminoácido essencial, ou seja, que não é sintetizado pelo ser humano e pode ser adquirido através da alimentação ou suplementação. Vários estudos sustentam o uso da L-lisina, o isómero biologicamente ativo da lisina, no alívio dos sintomas

da infeção causada pelo HSV.[2,10,12] Estes basearam-se na comparação de dois grupos: um que utilizou a L-lisina de forma profilática e um que não utilizou esta suplementação. Verificou-se que, o primeiro grupo teve surtos com menor frequência, com uma sintomatologia menos acentuada e uma duração menor.[2,10,12] O mecanismo de ação da L-lisina não é ainda totalmente conhecido, no entanto, sabe-se que é decorrente da interação da L-lisina com a L-arginina, um aminoácido importante na síntese das proteínas virais, replicação e reativação do HSV.[2,3,12]

A L-lisina e a L-arginina são estruturalmente muito semelhantes e utilizam o mesmo transportador nas células, pelo que, a L-lisina vai funcionar como antagonista competitivo da arginina, competindo com esta nos processos de absorção, transporte e metabolismo. Assim, a L-lisina terá um efeito inibitório na replicação do HSV.[11-13] Outro mecanismo possível, prende-se com o facto de a L-lisina induzir a ativação da enzima arginase, e assim, aumentar o catabolismo da L-arginina. [12] Verificou-se que quando a concentração de L-lisina aumenta, a absorção e utilização da L-arginina diminuem, resultando numa menor disponibilidade da L-arginina para o HSV, suprimindo a sua capacidade de replicação.[11,12,13]

Os efeitos benéficos da profilaxia com suplementação à base de L-lisina dependem da dose. Caso esta seja inferior a 1 grama por dia mostrou-se ineficaz, enquanto doses superiores a 3 gramas por dia mostraram-se capazes de diminuir o curso da doença primária ou recorrente, a severidade dos sintomas e a recorrência da infeção.[2,13,14]

A L-lisina mostrou ser um composto natural seguro, sem efeitos adversos relatados e não se verificou toxicidade em humanos, pelo que a sua utilização parece promissora na prevenção das infeções causadas pelo HSV.[15,16] Esta suplementação deve ser feita com precaução em pacientes com cardiopatias, uma vez que a L-lisina leva a um aumento da absorção de cálcio ao nível do intestino delgado, o que pode elevar os níveis de cálcio no organismo e, consequentemente, o risco de eventos cardiovasculares.[10,11]

A L-arginina desempenha funções importantes ao nível do metabolismo, pelo que não deve ser suprimida por longos períodos. Assim, a suplementação de L-lisina deve limitar-se a um curto período e sempre ser feita com o acompanhamento e aconselhamento médico ou farmacêutico. [11]

Enquanto farmacêuticos, é importante reforçar junto do utente medidas não farmacológicas para além da suplementação com L-lisina, que podem aliviar a dor e diminuir o desconforto associado à infeção, como a aplicação de gelo, evitar alimentos picantes, salgados ou cítricos e optar por bebidas frias ou mornas. Relembrar também, sobre a importância dos cuidados a ter de forma a evitar a transmissão e minimizar o contágio: lavar frequentemente as mãos (especialmente após a aplicação do tratamento), manter as lesões limpas e a pele húmida (para evitar fissuras),

evitar exposição excessiva à luz solar e utilizar proteção solar, evitar contactos orais ou sexuais e a partilha de objetos, como copos, talheres ou toalhas.[1,5]

Conclusão

Esta atividade permitiu-me aprofundar o meu conhecimento de forma a prestar um melhor aconselhamento e perceber que o farmacêutico desempenha um papel muito importante na sensibilização e desmitificação sobre a infeção pelo HSV, cujos sintomas podem ser angustiantes e que tem um grande impacto na vida do utente.

3.2. Atividade 2: Risco de hiponatremia associado ao uso de antidepressivos no idoso

Contextualização

Durante um atendimento, uma utente estava a regressar de uma hospitalização devido a um episódio de hiponatremia. Desta hospitalização resultou uma alteração do seu antidepressivo habitual, o citalopram, para outra opção terapêutica - a mirtazapina. De forma a compreender a causa que levou a esta alteração e as razões mecanísticas que justificam a hiponatremia, fui instigada a pesquisar sobre o risco de hiponatremia associado ao uso de antidepressivos no idoso.

Desenvolvimento

Hiponatremia é um distúrbio metabólico caracterizado por concentrações anormalmente baixas de sódio na corrente sanguínea, mais concretamente, concentrações inferiores a 135 mmol/L. Pode ter inúmeras etiologias, como desidratação, doenças renais ou hepáticas e alguma medicação, como certos antidepressivos.[17]

A hiponatremia induzida por antidepressivos é um efeito secundário potencialmente grave que tem sido notificado raramente durante o tratamento antidepressivo e que pode causar morbilidade e mortalidade significativas, especialmente na população idosa.[17-20]

Os primeiros sinais e sintomas clínicos acontecem, geralmente, durante o primeiro mês de tratamento, e podem incluir náuseas, vómitos, fadiga, cãibras musculares, cefaleias, confusão, desorientação, agitação, anormalidade da marcha, letargia e convulsões. Estes sintomas por serem inicialmente muito gerais e inespecíficos, fazem com que esta alteração eletrolítica seja muitas vezes subdiagnosticada.[17,18,21,22]

Existem alguns fatores que potenciam o risco, como o sexo feminino, o tratamento concomitante com outros medicamentos que provocam hiponatremia (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou laxantes, por exemplo), a existência de episódios prévios de hiponatremia e, principalmente, a idade avançada.[18,19,20]

A hiponatremia induzida por antidepressivos ocorre através da síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética, caracterizada por um aumento da libertação desta hormona pela hipófise ou por uma fonte não hipofisária.[21,22] Este aumento provoca uma maior reabsorção de água nos túbulos coletores renais, reduzindo a sua excreção e aumentando o volume corporal de água. Este desequilíbrio, conduz à diminuição da concentração sérica de sódio, definida como hiponatremia.[22,23]

A literatura defende que o risco de desenvolver hiponatremia varia de acordo com a classe de antidepressivos em causa, sendo que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são a classe associada a um maior risco.[18] Estudos indicam que o aumento do tónus serotoninérgico provocado pelos ISRS, resulta na estimulação da secreção da hormona antidiurética (ADH), o que desencadeia a hiponatremia.[25] Além disso, foi descrita uma correlação entre a afinidade dos antidepressivos para o transportador de serotonina (SERT) e a diminuição nos níveis séricos de sódio, sendo que quanto maior a afinidade, maior a estimulação da secreção de ADH e maior a diminuição dos níveis de sódio na corrente sanguínea.[26-28] Entre os ISRS, a **fluoxetina,** o **citalopram** e o **escitalopram** apresentam uma maior afinidade de ligação ao SERT e estão mais vezes implicados em casos de hiponatremia, enquanto, a **paroxetina** e a **sertralina** estão associadas a afinidades e incidências mais baixas.[29,30,31]

No que concerne ao risco de hiponatremia associado aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), é igualmente alto, à semelhança dos ISRS. O mecanismo de indução de hiponatremia, considera-se também ser semelhante ao dos ISRS.[30] A **venlafaxina**, demonstrou ter uma afinidade muito alta pela inibição do SERT, pelo que está associada a alta incidência desta condição clínica, principalmente quando associada a outros fatores de risco.[17,18,32]

Em relação aos antidepressivos tricíclicos, aos inibidores da monoamina oxidase e a alguns compostos atípicos, como o **bupropiom** e a **reboxetina**, a informação disponível ainda é escassa, contudo, considera-se que estão menos vezes associados a casos de hiponatremia.[33]

A **mirtazapina,** um antidepressivo tetracíclico, está associada a um risco menor de hiponatremia. O seu mecanismo de ação é diferente, pelo que mantém a eficácia antidepressiva, mas sem este efeito secundário tão acentuado. É antagonista dos recetores α-2 adrenérgicos pré-sinápticos e dos recetores 5HT-2 e 5HT-3 da serotonina, aumentando assim a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O aumento da neurotransmissão serotoninérgica é especificamente mediado pelos recetores 5-HT1, o que diminui a estimulação dos neurónios serotoninérgicos.[34]

A mirtazapina tem sido amplamente reconhecida como tratamento alternativo de eleição para pacientes com risco aumentado de hiponatremia, como doentes idosos ou doentes concomitantemente tratados com medicamentos que possam causar hiponatremia.[17,18,34]

Assim, em caso de hiponatremia induzida por um antidepressivo, como o citalopram, o recomendado é este ser descontinuado pois, geralmente a situação é revertida com a descontinuação da terapêutica. Após normalização dos níveis de sódio, o antidepressivo pode ser substituído, por exemplo, pela mirtazapina, potencialmente mais segura em doentes de risco e na população geriátrica. [17,18,33]

A determinação de uma hierarquia de risco bem definida e abrangente, ainda não é totalmente possível, dado que é um tema que ainda necessita de mais investigação. [17,18]

Conclusão

A hiponatremia, apesar de rara, representa uma condição potencialmente perigosa, para a qual o farmacêutico deve estar sensibilizado e deve compreender, de forma a contribuir no sucesso da identificação, sensibilização e resolução de casos de hiponatremia associados ao uso de antidepressivos no idoso.

3.3. Atividade 3: Cefaleia associada ao uso excessivo de medicação

Contextualização

Uma utente descolou-se à farmácia com cefaleias recorrentes, e quando analisado o seu histórico, percebi que estas estavam associadas a um uso excessivo de medicação. Senti a necessidade de pesquisar sobre a existência de um possível risco de cefaleia associada ao uso excessivo de medicação e assim, conseguir informar e sensibilizar melhor esta utente.

Desenvolvimento

A 3ª edição da Classificação Internacional de Cefaleias, divide a classificação da cefaleia em cefaleias primárias (enxaqueca, cefaleia tipo tensão, cefaleias trigémino-autonómicas e outras cefaleias primárias) e cefaleias secundárias, nas quais se incluem as cefaleias por uso excessivo de medicação. Esta última, é considerada uma cefaleia secundária por decorrer como consequência do uso excessivo de medicação para o tratamento de uma cefaleia primária preexistente, como a enxaqueca ou a cefaleia de tensão. [35,36,37,38]

A cefaleia induzida pelo uso excessivo de medicação é uma cefaleia que está associada a uma morbilidade significativa e a uma grande prevalência a nível mundial, sendo a 3ª cefaleia mais comum, depois da enxaqueca e da cefaleia de tensão.[38]

Esta patologia é mais comum na mulher, em adultos entre os 40 e 50 anos, e nos casos em que há uma alta frequência de episódios de cefaleias ou enxaquecas. Outros fatores que aumentam o risco de desenvolvimento desta patologia são algumas comorbilidades associadas, como transtornos psiquiátricos, ansiedade ou depressão, histórico familiar de cefaleia associada ao uso excessivo de medicação ou de abuso de substâncias e um estilo de vida pouco saudável: alcoolismo, tabagismo, sedentarismo, distúrbios do sono ou obesidade.[36,38,39]

A maior parte das cefaleias são benignas e a sua sintomatologia é mitigada, de forma rápida e eficaz, com a toma de um analgésico (paracetamol, por exemplo), ou anti-inflamatório não esteroide (AINE), como o ibuprofeno, o naproxeno ou o ácido acetilsalicílico. No caso de resposta insuficiente destes, outras opções terapêuticas são os alcaloides ergotamínicos (por exemplo, ergotamina) e os triptanos, como por exemplo o zolmitriptano. Opióides, barbitúricos e analgésicos combinados contendo butalbital e combinações de acetaminofeno, aspirina e cafeína, são também uma opção terapêutica, no entanto, não devem constituir a primeira linha de tratamento.[39] O uso frequente ou regular destas medicações, pode levar a habituação, induzir a transição de cefaleia episódica para crónica e à possibilidade do efeito *rebound* (perda da eficácia ou agravamento da cefaleia preexistente), definido como cefaleia associada ao uso excessivo de medicação.[40,41] Os medicamentos mais comumente associados a esta cefaleia são o paracetamol, os AINE, os triptanos e opioides.[40,41]

Apesar do mecanismo exato por de trás da sua ocorrência ainda não ser totalmente conhecido, alguns estudos indicam a excitabilidade neuronal cortical provocada pelo uso excessivo de medicação como um possível mecanismo. As alterações nas expressões e vias serotoninérgicas e dopaminérgicas, incluindo o sistema endocanabinóide, também estão implicadas na fisiopatologia desta cefaleia. Estas alterações levam a baixos níveis de 5-hidroxitriptamina (5-HT) no sistema nervoso central (SNC), que resultam numa regulação positiva dos recetores serotoninérgicos e a uma maior frequência destas cefaleias.[35,37,38,42]

Para o diagnóstico desta perturbação neurológica é considerada uma exposição à medicação de 10 dias (ergotamina, opioides, analgésicos combinados) a 15 dias (triptanos e analgésicos não opioides) por mês, consecutivos ou não, normalmente por mais de 3 meses.[35,41] O diagnóstico tem também em conta a ausência de alterações em exames neurológicos de diagnóstico e uma avaliação da história do doente, da sintomatologia e dos sinais clínicos.[35]

O seu tratamento consiste na interrupção, abrupta ou progressiva, da toma dos medicamentos que estão na sua origem. Quando se trata de um uso prolongado de analgésicos

simples, alcaloides ergotamínicos e triptanos a interrupção pode ser abrupta. No caso dos opioides, barbitúricos ou benzodiazepinas, recomenda-se que haja primeiro uma redução gradual.[35,41, 43]

Com a suspensão da medicação poderá ocorrer uma síndrome de abstinência, cuja duração pode variar entre dois a dez dias a algumas semanas, e que conduz inicialmente a um agravamento e a um aumento da frequência das cefaleias, náuseas, agitação, ansiedade e distúrbios do sono. Para o tratamento dos sintomas de abstinência e cefaleias que possam surgir durante a suspensão, deve ser evitada a medicação que originou a patologia. A administração de antieméticos está recomendada para o tratamento de sintomas de abstinência. [41,43]

Para além da interrupção da medicação em causa, é também importante o doente adotar um estilo de vida saudável, com uma alimentação saudável e equilibrada, evitar o consumo de álcool e tabaco e considerar a praticar exercício físico regularmente. Este tratamento deve ser realizado com acompanhamento médico, e se necessário, psicológico.[41,43]

De forma a prevenir o aparecimento ou uma recorrência desta patologia, é fulcral educar os utentes, principalmente aqueles já diagnosticados com uma cefaleia primária e em casos de automedicação irresponsável, sobre os riscos associados ao uso excessivo de medicação.[41,43,44]

De forma profilática, o topiramato, a toxina botulínica A, os anticorpos monoclonais contra o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) ou o recetor de CGRP são eficazes em pacientes com cefaleia associada ao excessivo de medicação.[41]

Conclusão

O farmacêutico desempenha um papel muito importante na identificação de possíveis casos de cefaleias por uso excessivo de medicação, bem como na educação e sensibilização do utente para possíveis riscos, garantindo um uso responsável do medicamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

(Formação à equipa da Farmácia de Gondarém- **Anexo1**)

Tema 1 – Infeção por *Helicobacter pylori*

1. A bactéria

A bactéria *Helicobacter Pylori (H. pylori)* foi uma notável descoberta feita em 1983 por J. Robin Warren e Barry J. Marshall, que a isolaram da mucosa gástrica de um paciente com gastrite crónica. Constituiu um dos mais importantes avanços na história da gastrenterologia, revolucionando a

forma de entender e tratar infeções gastrointestinais. Atualmente, é considerado o agente patogénico mais prevalente no ser humano e representa um importante fator de risco para o cancro gástrico. [45,46]

O género *Helicobacter* compreende bacilos gram-negativos curvos ou espiralados, que colonizam o trato gastrointestinal do Homem, e necessitam de um ambiente microaerofílico para se desenvolver, a temperaturas aproximadamente entre os 30ºC e os 37ºC. [47,48]

Possui um feixe de 4 a 6 flagelos embainhados que permite a sua locomoção pelo muco até às células epiteliais do estômago, a penetração na mucosa gástrica e confere uma proteção contra o ambiente ácido.[47]

Quando se encontra num meio hostil, como o trato gastrointestinal do hospedeiro, de forma a sobreviver, a *H. pylori* tem a capacidade de mudar da forma espiral para a cocóide.[45] Esta forma, proporciona a capacidade de colonizar a camada mucosa do epitélio gástrico e torna as bactérias mais resistentes. Assim, permite a este microrganismo sobreviver por longos períodos fora do hospedeiro humano, como nas fezes ou na água para consumo humano. Até ao momento, esta forma cocóide persiste como um grande desafio na erradicação. [45]

2. Epidemiologia

A infeção pela bactéria *H. pylori* é uma das infeções bacterianas crónicas mais disseminadas por todo o mundo, e constitui um preocupante problema de saúde pública mundial. [45, 46]

Apresenta uma distribuição universal, com fortes diferenças entre áreas geográficas. A prevalência é significativamente maior nos países em desenvolvimento, onde infeta entre 70% a 90% da população enquanto, nos países desenvolvidos infeta entre 25% a 50%.[46,49] Em Portugal, a taxa de prevalência é também elevada, rondando 65 a 80%.[46,50]

Atualmente verifica-se que a taxa de infeção está tendencialmente a diminuir, principalmente nos países industrializados, fenómeno atribuído à melhoria do estatuto socioeconómico, das condições e práticas de higiene e ao tratamento com antibióticos para a erradicação.[46,51]

Associada a morbilidade e mortalidade consideráveis, é a causa mais frequente de vários quadros clínico-patológicos como gastrite crónica, úlcera péptica gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT). [45, 46]

A Agência Internacional para a Investigação do Cancro da Organização Mundial de Saúde classifica a *H. pylori* como um carcinogéneo do grupo I devido à sua correlação causal com o cancro

gástrico.[52,53] A presença desta bactéria foi observada em mais de 75% dos casos de doentes com linfoma do MALT. [52]

3. Sintomatologia

A maioria das infeções acontece na infância e, numa pequena percentagem dos casos, na fase adulta. Nem todos os indivíduos infetados desenvolvem doença, sendo que a apresentação clínica é o resultado da interação entre a virulência, a genética do hospedeiro e fatores ambientais (dieta, tabagismo, por exemplo). [45,54]

Geralmente a infeção é assintomática, no entanto, quando sintomática inclui manifestações clínicas como distensão abdominal, dor abdominal ou epigástrica, dispepsia, azia, halitose e náuseas ou vómitos. Pode evoluir para adenocarcinoma gástrico, através de uma sequência patológica que começa por gastrite, seguida de atrofia, metaplasia intestinal, displasia e por último, carcinoma. [56,57]

H. pylori está frequentemente associada ao desenvolvimento de outras doenças, como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e a anemia ferropénica. [56]

4. Transmissão

O mecanismo de transmissão desta infeção ainda não está totalmente esclarecido. Vários estudos fornecem fortes evidências a favor da transmissão direta de pessoa a pessoa, ou indireta de uma pessoa infetada para o ambiente. A transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer pelas vias fecal-oral, gástrico-oral, oral-oral e sexual. [45,46,58]

Atualmente, o único reservatório natural considerado da *H. pylori* é o ser humano. No entanto, estudos recentes indicam a presença e sobrevivência da *H. pylori* em amostras de alimentos (leite, vegetais ou carne) e em tecido gástrico de alguns animais (ovelhas, vacas e gatos domésticos), sugerindo que estes possam desempenhar um papel importante na transmissão ambiental.[58] Apesar de ainda serem necessários mais estudos para validar estes possíveis reservatórios, é importante reforçar a atenção às fontes de contaminação dos alimentos (água contaminada, por exemplo). O seu controlo pode prevenir a transmissão de agentes patogénicos, como *H. pylori*.[45,46,58]

Menos frequentemente, a transmissão iatrogénica é também fonte de contaminação entre os profissionais de saúde, devido ao contacto próximo com pessoas infetadas e aquando da realização de exames de diagnóstico. [59]

5. Fatores de Risco

Existem alguns fatores de risco bem descritos que estão associados a uma maior prevalência de infeção, como a idade, sendo que é mais frequente na infância, particularmente nos primeiros cinco anos de vida. Relativamente ao sexo, este não parece ser um fator determinante, pois a prevalência da infeção é praticamente igual em ambos.[45,58]

Um fator muito importante é o baixo estatuto socioeconómico, que reflete muitas vezes, a existência de más condições higiénicas, de saneamento ou de habitação, água ou alimentos contaminados e um baixo nível de educação. Por conseguinte, a prevalência desta infeção é significativamente maior nos países em desenvolvimento, onde ainda se verificam muitas destas condições precárias. Uma melhoria destas condições, tem um impacto muito significativo no declínio da prevalência desta infeção. [45,46,58]

6. Fatores de virulência

H. pylori coloniza a mucosa gástrica, um meio ácido hostil para a colonização por agentes patogénicos. Assim, a fim de garantir a sua sobrevivência, possui alguns fatores de virulência que facilitam a sua fixação, a mobilidade e permitem evitar a defesa do hospedeiro.[45]

Primeiramente, *H. pylori* liberta a **urease**, que hidrolisa a ureia em amónia e dióxido de carbono, de forma a aumentar localmente o pH, neutralizando os ácidos gástricos e facilitando assim, a colonização. [45]

A **motilidade mediada por flagelos** facilita a movimentação em direção às células epiteliais e a penetração na camada mucosa gástrica, permitindo-lhe escapar ao pH ácido.[45,48]

Em seguida, *H.pylori* liberta as **adesinas**, proteínas da sua membrana externa, que medeiam a ligação às células hospedeiras, promovendo a adesão. Exemplos destas proteínas são a adesina de ligação ao antigénio do grupo sanguíneo (BabA), adesina de ligação ao ácido siálico (SabA) e a proteína inflamatória externa A (OipA). [45]

Posteriormente, ocorre o dano tecidular através da libertação de toxinas, como a **citocina vacuolizante** (VacA) e a **citotoxina A** (CagA), o que acaba por levar à inflamação nas células epiteliais gástricas e ao desenvolvimento de doença.[45,57] **A VacA** é uma proteína libertada pela *H. pylori*, que é internalizada nas células epiteliais gástricas e que tem a capacidade de formar canais seletivos de aniões nestas células, provocando a formação de grandes vacúolos intracelulares. Assim, induz vários efeitos ao nível da célula como disfunção mitocondrial, autofagia, inibição das células T e apoptose. [45,58]

A CagA é codificada por genes produzidos numa região específica do genoma bacteriano, a ilha de patogenicidade, e quando libertada pela *H. pylori*, é injetada diretamente nas células hospedeiras através de um sistema de secreção tipo IV (T4SS). Após ser injetada e sofrer fosforilação, ativa múltiplas vias de sinalização, levando a uma cascata de importantes eventos celulares para o crescimento celular e produção de citocinas pró-inflamatórias.[45,59,60]

A *H. pylori* possui a capacidade de formar **biofilmes,** agregados de células estáticas envolvidas por uma matriz extracelular composta por proteínas, polissacarídeos e ADN extracelular. O processo de formação do biofilme inclui a adesão através dos flagelos, a montagem do biofilme, a maturação e a dispersão.[45] Estes funcionam como uma barreira física contra fatores externos como o pH e o stress oxidativo, facilitando a resistência e colonização da *H. pylori*. Assim, a formação de biofilmes contribui para dificultar a resposta imune do hospedeiro, reduzir a suscetibilidade a antibióticos e dificultar a erradicação bacteriana. Embora já tenham sido feitos progressos significativos na compreensão da sua formação, são necessários mais estudos para o desenvolvimento de abordagens promissoras baseadas nos biofilmes para erradicar esta bactéria.[45,61]

Na membrana celular bacteriana encontram-se as **bombas de efluxo**, estruturas proteicas que permitem o transporte ativo dos antibióticos para o exterior, reduzindo a sua concentração no interior da célula. Assim, na *H. pylori* as bombas de efluxo desempenham um papel central no desenvolvimento da resistência aos antibióticos. [45]

7. Diagnóstico

Um diagnóstico preciso da infeção por *H. pylori* é essencial antes de iniciar o tratamento de forma a este ser eficaz. Os métodos de diagnóstico incluem abordagens não invasivas (não endoscópicos) e invasivas (endoscópicos), que serão selecionados de acordo com cada caso clínico, com a disponibilidade, a acessibilidade do método e com prevalência das estirpes de *H. pylori* nas áreas endémicas.[62,63]

Os métodos de diagnóstico invasivos são realizados através de amostras de biópsia endoscópica e incluem histologia, teste rápido da urease, cultura e métodos moleculares. Os testes de diagnóstico não invasivos incluem o teste respiratório da ureia, o teste do antigénio fecal e os testes serológicos. Estes são a escolha preferencial quando a endoscopia ainda não estiver indicada ou não estiver disponível, de forma a minimizar o desconforto do doente.[62,63]

O **Teste respiratório da ^{13}C – ureia** é um método simples, seguro e preciso, com uma sensibilidade e especificidade de quase 95%.[63] Para além da utilidade no diagnóstico, é também útil para estudos epidemiológicos e para avaliar a eficácia da terapêutica de erradicação.[63,64] Consiste

na ingestão de ureia marcada com um isótopo estável e não radioativo (^{13}C), que em caso de infeção, será hidrolisada pela enzima urease produzida pela *H. pylori*, em amónia e dióxido de carbono. Este último, é expelido para o ar e medido por exalação. Uma das limitações deste teste é a possibilidade de falsos positivos, provocados pela presença de outros agentes patogénicos produtores de urease no estômago.[62-64]

O método de deteção do antigénio fecal, apesar de apresentar uma elevada sensibilidade e especificidade, e de ser quase tão exato quanto o teste respiratório com ureia, tem uma preferência menor.[45] Consiste em detetar a presença do antigénio *H. pylori* em amostras de fezes, utilizando anticorpos policlonais ou monoclonais (mais precisos) através de métodos baseados no imunoensaio enzimático (ELISA) ou testes rápidos com técnicas imunocromatográficas.[62,63]

Relativamente aos **testes sorológicos,** estes consistem na deteção de anticorpos imunoglobulina G contra a infeção por *H. pylori*, geralmente através da utilização da ELISA, uma das técnicas mais precisas. Os níveis destes anticorpos podem persistir no sangue por longos períodos, mesmo após uma erradicação bem-sucedida. Assim, os testes sorológicos não discriminam entre uma infeção ativa e uma exposição prévia no passado, pelo que, a sua utilização na avaliação da terapêutica de erradicação não é recomendada. [45,46,62,63] Uma das principais vantagens dos testes serológicos é que permanecem precisos perante situações que originariam falsos negativos noutros testes, como casos de hemorragia da úlcera, atrofia gástrica, uso de Inibidores da bomba de protões (IBP) ou antibióticos. [63]

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica molecular que permite a deteção do ADN da *H. pylori* e de mutações responsáveis pela resistência à claritromicina, com altos níveis de sensibilidade e especificidade. Assim, permite prever com precisão a correta abordagem terapêutica para atingir a erradicação, sem ser necessária, em alguns casos, uma amostra de biópsia.[45,46,65]

Nos métodos invasivos, a **histopatologia** é considerada o *gold standard* na deteção direta da infeção por *H. pylori*, no entanto, os seus resultados são facilmente influenciados pelo operador ou pelo método de coloração utilizado. A densidade da *H. pylori* também pode influenciar o resultado, por variar ao longo da mucosa gástrica. Deste modo, de forma a minimizar erros, recomenda-se a recolha de, no mínimo, duas biópsias do antro e do corpo do estômago. A toma de IBP também influencia a sua sensibilidade, pelo que se a sua interrupção deve ser feita duas semanas antes da realização do teste histológico. [45,46,62,63]

A endoscopia digestiva alta permite também obter amostras de biópsia gástrica para **cultura**, um método com uma especificidade elevada de aproximadamente 90%, no entanto, com uma baixa

sensibilidade. Devido à natureza delicada e exigente da *H. pylori*, o cultivo in vitro requer o crescimento num meio de agar a 37 ºC e incubação durante 5 dias. Assim, este é um método menos utilizado no diagnóstico, por ser complexo, demorado e dispendioso. No entanto, são muito úteis para a realização dos testes sensibilidade aos antibióticos. [45,46,62,63]

O **teste rápido da urease** é um teste invasivo amplamente utilizado, por ser fácil, simples, com uma acessibilidade alta e sensibilidade de quase 95%. Após a recolha de amostras de biópsia por endoscopia digestiva alta, caso se verifique a presença de *H. pylori*, a sua enzima urease irá converter a ureia presente no meio em amónia. Esta provoca um aumento do pH, que gera uma mudança da cor do indicador. Uma das suas limitações é o facto de requerer uma elevada densidade de bactérias. Assim, podem ocorrer falsos negativos caso não haja a suspensão do uso antibióticos ou do IBP antes da realização da endoscopia. Falsos positivos, também podem ocorrer na presença de bactérias que produzam a enzima urease. [45,46,62,63]

8. Tratamento

O tratamento da infeção por *H. pylori* tem como objetivo a erradicação, indicada quando há um diagnóstico confirmado, para a prevenção de recidivas de úlceras pépticas ativas ou prévias e em doentes com elevado risco de cancro gástrico ou linfoma gástrico MALT.[45] Outras doenças podem também beneficiar da erradicação como, a anemia ferropénica e a PTI. [46]

Existem vários regimes de antibioterapia aplicados universalmente. No entanto, a sua escolha deve ser feita com base nas recomendações locais, considerando os padrões de resistência aos antibióticos na comunidade e, quando possível, os testes individuais de suscetibilidade aos antibióticos. [46,53,62]

Após a monoterapia ter conduzido à falência terapêutica, os regimes terapêuticos baseiam-se na combinação de um IBP com uma associação de antibióticos. Os IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol) ou quando disponíveis, os bloqueadores de ácido competitivos do potássio (vonoprazan), são importantes para garantir a supressão ácida e assim, otimizar a eficácia dos antibióticos. [46,53,62,66]

Em 1997, a conferência de Maastricht definiu a **terapêutica tripla** como tratamento de primeira linha. Esta consiste na combinação de um IBP com os antibióticos amoxicilina e claritromicina, durante 7 ou, preferencialmente, 14 dias.[45,46,67] Caso as taxas de resistência ao metronidazol forem baixas, a amoxicilina ou a claritromicina podem ser substituídas pelo metronidazol.[65,67]

As taxas de resistência à claritromicina tem vindo a aumentar e consequentemente, a sua taxa de sucesso diminuiu pelo que, é apenas utilizada quando a prevalência da resistência local à claritromicina for inferior a 15%.[67] Assim, sempre que a terapêutica tripla seja ineficaz, os testes individuais de suscetibilidade não forem conhecidos ou caso a taxa de resistência à claritromicina seja desconhecida ou superior a 15%, a primeira escolha deve ser a **terapêutica quádrupla com bismuto** (IBP, sais de bismuto, tetraciclina e metronidazol). Esta constitui agora, na maioria dos casos, o tratamento de 1ª linha. No entanto, caso esta não esteja disponível, é recomendada a **terapêutica sequencial,** que consiste na administração de um IBP e amoxicilina durante 5 dias, seguida da administração de um IBP, claritromicina e metronidazol, durante 5 dias. Outra opção é a **terapêutica quádrupla sem bismuto- terapêutica concomitante**, que consiste na administração simultânea de um IBP, amoxicilina, claritromicina e metronidazol, durante 14 dias ou apenas 10 dias, caso seja comprovada eficácia localmente.[45,46,53,67]

A terapêutica quádrupla com bismuto apresenta algumas limitações, que dificultam a adesão à terapêutica como o regime de doses (elevado número de comprimidos por dia) e os efeitos secundários, superiores aos da terapêutica concomitante. [45,46,53,67]

Em 2017, foi introduzido em Portugal um medicamento da terapêutica quádrupla com bismuto que, numa única cápsula contém todos os componentes antibacterianos, tornando o regime terapêutico (**anexo 2**) mais simples e aumentando a adesão à terapêutica. Este revelou ser uma promissora estratégia, segura e com uma eficácia de erradicação de 90%.[55,68]

Em caso de falha ou indisponibilidade das terapêuticas anteriores, são recomendados os regimes à base de levofloxacina (levofloxacina, amoxicilina, IBP), administrada durante 14 dias. Atualmente, a levofloxacina apresenta uma taxa de resistência alta, possivelmente devido à elevada utilização de fluoroquinolonas, o que restringe a sua utilização, mesmo em regimes de segunda linha.[45,46,53,67]

Como regime de resgate, está indicada a terapêutica à base de rifabutina, juntamente com um IBP e amoxicilina (ou claritromicina em caso de alergia à penicilina).[45,46,53,67]

Geralmente, 4 semanas após o fim do tratamento, recorre-se ao teste respiratório com ureia ou ao teste de antigénio fecal, para confirmar o sucesso do tratamento e perceber a eficácia dos regimes terapêuticos na região em questão.[68]

9. Terapêutica adjuvante probiótica

A microbiota gastrointestinal consiste num conjunto de microrganismos vivos benéficos que colonizam o trato gastrointestinal e desempenham funções importantes no organismo,

nomeadamente a proteção contra agentes patogénicos. Um desequilíbrio desfavorável na composição e diversidade da microbiota designa-se por disbiose, e pode estar associado ao aparecimento de doenças gastrointestinais.[69,70]

A infeção por *H. pylori* causa uma alteração significativa na composição da microbiota gastrointestinal, levando a desequilíbrios metabólicos e a perturbações na homeostase entre o hospedeiro e a microbiota. Estas alterações, originam uma resposta inflamatória, que agrava o estado de saúde gastrointestinal e contribui para o desenvolvimento de gastrite crónica, úlceras pépticas e, em alguns casos, cancro gástrico. [45,56,58]

Probióticos são microrganismos vivos que podem incluir mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes e que, quando administrados em quantidades adequadas, podem melhorar o equilíbrio microbiano no intestino e exercer efeitos benéficos para a saúde do hospedeiro.[69,70]

Vários estudos comprovam que a introdução de probióticos no tratamento da infeção por *H. pylori*, contribui para a redução dos efeitos adversos, para uma melhoria nas taxas de erradicação, para a diminuição da carga bacteriana da *H. pylori* e ainda, facilita a recuperação da microbiota gástrica após a erradicação.[45,56,58]

Os probióticos antagonizam a *H. pylori* através de vários mecanismos, como por exemplo, competição pela adesão ao epitélio intestinal, mecanismos imunomoduladores e produção de substâncias antimicrobianas.[45]

As bactérias probióticas podem inibir a adesão da *H. pylori* à superfície epitelial, devido à produção de substâncias com atividade antimicrobiana que vão competir com a H*. pylori* pelos recetores de adesão, e devido à estimulação da secreção extracelular de mucinas que inibem a adesão de bactérias patogénicas. Assim, há um reforço da barreira mucosa que, juntamente com a acidez do estômago, constitui a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos. [56]

Os probióticos podem regular a resposta imunológica à infeção gástrica, caracterizada pela libertação de vários mediadores inflamatórios, como quimiocinas e citocinas. A modulação da secreção de citocinas anti-inflamatórias, leva a uma redução da atividade inflamatória e inflamação.[56]

Exemplos de bactérias probióticas mais usadas são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e as leveduras *Saccharomyces spp*., como *Saccharomyces boulardii.* [56]

A utilização de probióticos como terapêutica única de erradicação é desaconselhada, uma vez que não trouxe qualquer benefício ao doente e pode ocorrer a proliferação de espécies prejudiciais como o *clostridium difficile*.[71]

Assim, é possível concluir que os probióticos apesar de terem um pequeno efeito e inconsistente nas taxas de erradicação, são muito úteis uma vez que reduzem os efeitos adversos, como diarreia aguda e distensão abdominal. Apesar da terapêutica adjuvante probiótica no tratamento da infeção por *H. pylori* ser estimulante para a erradicação da infeção, a eficácia desta terapêutica necessita ainda de ser avaliada mais detalhadamente. [62]

10. Conclusão

A infeção por *H. pylori* constitui um preocupante problema de saúde pública mundial, sendo que infeta metade da população mundial e que é a principal causa do desenvolvimento de úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico e linfoma de MALT.

A patogenicidade da bactéria aliada condições de higiene, saneamento e habituação precárias, bem como, a um aumento do uso irresponsável de antibióticos e, consequentemente, das resistências a estes, têm constituído desafios na erradicação da *H. pylori*. O aumento das taxas de resistência aos antibióticos, incluindo à claritromicina, tem provocado um declínio nas taxas de erradicação, pelo que é imperativo, encontrar novas soluções terapêuticas para contornar esta problemática.

Para que a erradicação seja eficaz, é fundamental uma correta adesão à terapêutica. O farmacêutico deve tentar maximizar essa adesão, alertando que o sucesso da erradicação depende muito de uma correta adesão ao tratamento. É importante explicar o regime posológico e que o ciclo de tratamento deve ser terminado até a fim. Deve também, antecipar possíveis efeitos secundários que possam surgir e aconselhar medidas que os possam minimizar, como a suplementação com probióticos.

Tema 2 – A cetamina no tratamento da depressão resistente ao tratamento

1.Depressão

A depressão é uma perturbação mental que afeta cerca de 280 milhões de pessoas em todo o mundo, aproximadamente 3,8% da população mundial. É mais comum na mulher e nos adultos, a maioria com mais de 60 anos.[72,73]

Em Portugal, a depressão constitui também uma preocupação da saúde pública, sendo que cerca de 8% dos portugueses estão diagnosticados com depressão. Entre os países europeus com mais casos diagnosticados, Portugal ocupa a 5ª posição.[72]

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a depressão é a segunda causa de incapacidade em todo o mundo.[73] Por afetar a forma como a pessoa perceciona o mundo e a si mesma, a depressão leva a um comprometimento nos relacionamentos pessoais e *hobbies*, a absentismo laboral e a uma diminuição da qualidade de vida.[74] Nos casos de maior severidade, pode mesmo levar ao suicídio, a causa de morte de mais de 700 000 pessoas por ano em todo o mundo.[73]

Este transtorno mental é caracterizado por humor deprimido, irritabilidade, distúrbios do sono, dificuldades intelectuais e de concentração, cansaço, alteração do apetite, diminuição do campo de interesses, anedonia ou ideação suicida. [75] O seu diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos cinco destes sintomas característicos, de forma permanente, com um impacto negativo no dia a dia e com a duração, de no mínimo, 15 dias.[75,76]

Quando não se verifica uma resposta a pelo menos dois tratamentos com classes de fármacos diferentes na dose e duração adequadas, considera-se um caso de depressão resistente ao tratamento (DRT). Cerca de 30% dos casos de depressão são resistentes ao tratamento.[77] A probabilidade de remissão diminui após cada tentativa falhada de tratamento, pelo que é essencial compreender a DRT e estudar novas opões terapêuticas.[77,76]

Aliado ao facto de que 30% dos doentes não apresenta uma resposta adequada ao tratamento, o início de ação terapêutica é lento (semanas a meses), o que também dificulta o tratamento.[78]

A compartição dos medicamentos, o absentismo laboral, o grau de incapacidade ou o suicídio fazem desta uma perturbação mental que acarreta grandes custos para o Estado e que está associada a um maior risco de hospitalização.[79] Assim, é imperativo encontrar novas abordagens terapêuticas para colmatar a DRT.

2.A história da cetamina

A cetamina (cloro-fenil-2 metilamino-ciclo-hexanona), foi sintetizada pela primeira vez em 1962 por Calvin Stevens nos Laboratórios Parke Davis, como alternativa para a fenciclidina.[80] Foi utilizada pela primeira vez como anestésico em soldados americanos durante a Guerra do Vietnã e começou a ser utilizada na medicina veterinária na Bélgica, em 1964.[78]

Em 1970, foi aprovada pela *Food and Drugs Administration* (FDA) a sua utilização como anestésico geral de ação rápida, normalmente em combinação com um relaxante muscular, quando necessário relaxamento músculoesquelético.[74,80] Rapidamente se percebeu que, os doentes ao acordar da anestesia apresentavam alterações no estado de consciência semelhantes às induzidas por psicadélicos clássicos, como a psilocibina. Por esta razão a cetamina é considerada um psicadélico atípico. Estas alterações consistiram em alucinações, delírios, confusão, catatonia, catalepsia, amnésia ou episódios dissociativos.[74,81,82]

O estado anestésico da cetamina é referido como "anestesia dissociativa", como referência às alterações na consciência e na perceção do próprio corpo, tempo e ambiente envolvente, às ilusões e alterações nos estímulos visuais, auditivos ou somatossensoriais.[74,81,82]Possivelmente, acontece porque interrompe seletivamente as vias de condução cerebrais antes de produzir bloqueio sensorial somestésico.[84] Esta experiência é descrita pelos doentes como "experiência fora do corpo".[78,83] Estes efeitos desencadearam o interesse pelo potencial terapêutico da cetamina no campo da saúde mental, pelo que, ainda na década de 1970, começou a ter lugar como adjuvante na psicoterapia.[74,78,82]

Ao longo das últimas duas décadas a sua utilização tem-se mostrado vantajosa no tratamento da DRT, onde tem sido utilizada em regime *off-label* por apresentar efeitos antidepressivos rápidos e robustos após poucas horas da administração. A resposta rápida é especialmente estimulante, por combater assim uma das principais desvantagens dos antidepressivos tradicionais: o início de ação terapêutica lento (semanas a meses).[78]

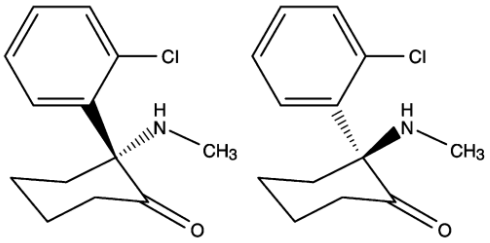
Em 2019, foi aprovada pela FDA uma solução para pulverização nasal contendo escetamina (S-enantiómero da cetamina), que em associação com um ISRS ou um ISRSN, está indicada no tratamento da depressão resistente ao tratamento.[84]

A utilização da formulação endovenosa (EV) da cetamina ainda não foi aprovada pela FDA, pelo que tem sido usada em regime *off-label* no tratamento da DRT. [84,85] Vários estudos, tem vindo a avaliar o impacto da cetamina na DRT e indicam o alívio notável e rápido dos sintomas depressivos após uma única infusão de cetamina. [78,84,85,86]

3. A molécula

A existência de um centro quiral no anel da ciclo-hexanona, permite a existência de dois enantiómeros, S-cetamina (escetamina) e R-cetamina (arcetamina), representados na **figura 1**.[82] Apesar de, a maioria das preparações farmacológicas disponíveis incluírem uma mistura racémica equimolar dos dois, a eficácia dos enantiómeros separados foi também investigada. O enantiómero S-cetamina, apresenta maior afinidade para o recetor NMDA, pelo que é considerado um analgésico

e anestésico quatro vezes mais potente.[82] Este apresenta também, menos efeitos secundários e uma maior eficácia relativamente à mistura racémica. O enantiómero R-cetamina, é um relaxante mais potente da contração do músculo liso das vias aéreas.[74,88]



S-cetamina R-cetamina

Figura 1: Enantiómeros da cetamina. Carbono assimétrico na posição C2, cria o centro quiral. Retirada de [81]

A cetamina é uma molécula altamente lipossolúvel, o que lhe permite atravessar facilmente barreiras lipídicas, como a barreira hematoencefálica, e assim apresentar um início de ação rápido.[82,89]

4. Mecanismo e ação

A cetamina interage com vários recetores neuronais, como os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), os recetores opióides e colinérgicos, recetores monoaminérgicos, recetores muscarínicos, ácido c-aminobutírico (GABA), com a serotonina e com canais sensíveis à voltagem de Cálcio.[80,81]

As suas propriedades anestésicas, analgésicas e antidepressivas, bem como os efeitos psicológicos agudos são mediados pelo antagonismo não competitivo dos recetores ionotrópicos do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), localizados nos interneurónios inibitórios GABAérgicos, que atuam para suprimir a libertação de glutamato dos neurónios glutamatérgicos a jusante.[78,80,82] Este antagonismo provoca um aumento da libertação pré-sináptica de glutamato e consequentemente, um aumento da estimulação do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico (AMPA).[78,80,81] Assim, há um aumento da libertação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que ativa o recetor trompomiosina quinase B (TrkB), que por sua vez, ativa as vias de sinalização Akt/mTORC1 e MEK/ERK. Estas vias levam ao aumento da síntese de proteínas necessárias para exercer as mudanças agudas na plasticidade sináptica e para o fortalecimento das sinapses excitatórias, funções necessárias para a atividade antidepressiva. A cetamina também suprime a atividade do recetor NMDA pós-sináptico em repouso, desativando o fator de alongamento eucariótico 2 quinase (eEF2K), resultando na redução da sua fosforilação. Assim, há o aumento da síntese de BDNF e consequentemente a ativação do TrkB e da mTORC1,

que leva ao aumento da síntese de proteínas necessárias para a neuroplástica e sinaptogénese.[78,88-90]Este mecanismo está representado no **anexo 3**.

5.Vias de administração

Várias vias de administração têm sido utilizadas nos tratamentos com cetamina, incluindo as vias endovenosa, intramuscular, intranasal, sublingual e oral, cada uma com taxas de absorção, biodisponibilidade e tempo de início de ação diferentes.

A via endovenosa é a via de administração mais eficiente, com biodisponibilidade aproximadamente de 99%, em comparação com as alternativas, cujos valores aproximados de biodisponibilidade são os seguintes: intramuscular (93%), intranasal (45%), sublingual (30%) e oral (20%).[78]

A cetamina, para além de elevada lipossolubilidade, apresenta uma baixa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, o que facilita a passagem por barreiras lipídicas, como a barreira-hematoencefálica e assim, justifica o seu rápido início de ação.[81,88,91] Assim, numa primeira fase, ela é distribuída rapidamente nos tecidos periféricos, atingindo posteriormente o cérebro.[91,92]

A via intramuscular, com uma biodisponibilidade muito próxima da via endovenosa, é uma via através da qual a cetamina é rapidamente absorvida e cujo tempo de semi-vida é idêntico ao da administração endovenosa.[81] A cetamina é detetada no plasma 4 minutos após a administração e 5 a 30 minutos depois, atinge-se a concentração plasmática máxima. Os primeiros efeitos surgem 1 a 5 minutos após a injeção intramuscular. Assim, esta via é uma boa alternativa caso o acesso intravenoso seja difícil. [81]

Por via intranasal, a S-cetamina é rapidamente absorvida através da mucosa nasal, devido à alta vascularização e à permeabilidade da mucosa nasal. Rapidamente atinge concentrações plasmáticas máximas, sendo que, o tempo concentração plasmática máxima é, aproximadamente, de 20 a 40 minutos após a pulverização nasal.[88] Assim, esta via constitui uma alternativa promissora à administração endovenosa, pela rápida absorção sistêmica, por ser menos invasiva e por não estar sujeita ao metabolismo hepático de primeira passagem.[80]

A via sublingual, é para além da via intranasal, uma alternativa à administração endovenosa, de utilização mais fácil. No entanto, a evidência sobre esta via de administração ainda é limitada.[81]

A biodisponibilidade oral da cetamina é baixa devido à extensa metabolização hepática pelas enzimas CYP3A4 e CYP2B6 do citocromo P450. Ambos os isómeros sofrem N-desmetilação por estas enzimas, formando a norcetamina, o metabolito maioritário e ativo da cetamina, no entanto, menos potente. Subsequentemente, a norcetamina é metabolizada em hidroxinorcetamina e em

desidronorcetamina.[81] Estes metabolitos, foram considerados inativos por muito tempo, no entanto, estudos levantam a possibilidade da atividade da hidroxinorcetamina como analgésico e antidepressivo.[80,92,93] A eliminação da cetamina é lenta e acontece, maioritariamente nos rins e na urina, principalmente na forma de norcetamina e dos seus derivados.[92]

Devido ao extenso metabolismo de 1ª passagem, a cetamina é vulnerável a interações farmacocinéticas, especialmente quando utilizada por via oral.[81]

6. Terapia assistida com cetamina

A terapia assistida com cetamina, consiste na utilização do tratamento farmacológico com a cetamina como adjuvante na psicoterapia, com o intuito de obter um efeito sinérgico e diminuir os efeitos associados à depressão.[81,88,94]

Desde cedo, verificou-se que a realização de tratamentos com cetamina, provocada um alívio da sintomatologia associada a estados depressivos e ansiosos, o que levou à investigação do potencial antidepressivo da cetamina.[78,88,94]

Esta terapia, baseia-se no aproveitamento da modificação transitória no estado de consciência e dos efeitos dissociativos provocados pela cetamina, de forma a permitir aos doentes uma dissolução do ego, com maior desinibição e flexibilidade cognitiva. Assim, modifica a interação e a comunicação terapêutica, facilitando a intervenção psicológica e permitindo ao doente encontrar novas perspetivas e ferramentas que permitam mudar padrões psicológicos negativos e enraizados.[78,94,95]

Em Portugal, a terapia assistida com cetamina iniciou-se em 2022 num projeto piloto do Hospital Beatriz Ângelo. No Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, iniciou-se também em 2022 a aplicação do protocolo clínico designado “Psicoterapia Assistida por Cetamina”, na Unidade de Depressão Resistente. Atualmente, são já cinco os serviços públicos de Psiquiatria em Portugal que utilizam a cetamina como abordagem terapêutica no tratamento da DRT.[95,96]

Sendo este um tratamento *off-label,* o uso da cetamina não deve ser promovido publicamente e não deve ser publicitado do ponto de vista comercial por médicos ou por clínicas. Os médicos psiquiatras que participam na utilização desta substância deverão subordinar-se à regulamentação ética e deontológica prevista no regulamento nº707/2016 – Regulamento de Deontologia Médica, publicado no Diário da República. Os protocolos clínicos de cada serviço de psiquiatria, devem ser submetidos às respetivas Comissões de Farmácia e de Ética, para serem devidamente aprovados, de forma a assegurar práticas éticas e seguras para todos os utentes com indicação para o tratamento.[97,98]

O tratamento deve ser feito sempre com supervisão de um profissional de saúde num consultório ou clínica médica certificada, apenas quando estão reunidos os critérios de inclusão rigorosos e deve respeitar as várias fases do tratamento: avaliação, preparação, experiência e integração. Primeiramente, faz-se a avaliação e a preparação do doente, importantes para conhecer o doente, os seus pensamentos e o seu histórico, e também para estabelecer uma relação de confiança com o terapeuta, criando um ambiente seguro, confortável e com os suportes sensoriais certos (é disponibilizada venda para os olhos e *headphones* para ouvir música). Na fase seguinte - experiência, acontece a administração da cetamina. Segue-se a fase de integração, importante para o doente entender o que aprendeu e consolidar a aprendizagem.[95,97,98,99]

O esquema do regime terapêutico ainda não está totalmente estabelecido, no entanto, sabe-se que tratamentos repetidos aumentam e prolongam o efeito. Assim, normalmente os tratamentos acontecem 1 a 2 vezes por semana, na fase inicial e posteriormente, acontecem semanalmente, na fase de consolidação. No total, o tratamento consiste em 4 a 8 sessões distribuídas por 2 a 4 semanas. Posteriormente, são ainda necessárias sessões de manutenção, sendo que, normalmente, a primeira sessão de manutenção acontece 2,5 meses depois da fase de indução ou consolidação.[100]

Os casos em que a terapia assistida por cetamina está contraindicada e os casos que merecem especial preocupação, encontram-se numerados no **anexo 4.**[98]

A cetamina é, juntamente com a psilocibina, a 3,4-milenodioximetanfetamina (MDMA) e canábis, um dos poucos psicadélicos autorizados para a utilização na terapêutica.[101]

Apesar da sua utilização ter-se revelado uma intervenção segura, bem tolerada e de ser uma mudança de paradigma na pesquisa e tratamento psiquiátrico, ainda não possui robustez suficiente na eficácia e segurança para aprovação formal pelas agências internacionais e nacionais do medicamento, pelo que são ainda necessários mais estudos para otimizar a sua utilização.[101,102]

7. Potencial de abuso

A cetamina é amplamente utilizada como droga de abuso e para fins recreativos. Desde meados de 1990, que a cetamina é uma das drogas ilícitas incluídas no termo *"Club Drugs",* pelo consumo frequente em discotecas e em festas de música eletrónica.[84] Em Portugal, a cetamina passou a fazer parte da lista de substâncias ilícitas, no Diário da República, em 2013.[103]

Ao contrário de outras drogas de abuso, o consumo recreativo da cetamina tem vindo a aumentar. De acordo com o *Journal of Psychopharmacology*, 11% da população mundial, possivelmente, já utilizou cetamina.[104]

Este psicadélico é um potente psicoestimulante e, devido à capacidade de induzir a ativação dos circuitos de recompensa, às sensações agradáveis ou alívio temporário de emoções negativas resultantes do seu efeito dissociativo, tornou-se uma substância de abuso amplamente utilizada.[78,88] Os sintomas como sensações de euforia e bem-estar, alucinações visuais e "experiências fora do corpo", que limitam o seu uso clínico, são procurados no uso recreativo.[78,83,88]

O seu efeito varia consoante a dose. Normalmente, em doses subanestésicas e por um curto período, são efeitos autolimitados e de resolução espontânea.[78,95] Estes efeitos podem incluir visão turva, náuseas e vómitos, cefaleias, sedação e alguma dificuldade da marcha. A cetamina pode também causar alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca.[78,95] Em doses elevadas, leva a um estado dissociativo, em que há um distanciamento profundo do corpo e da realidade, com perda da noção de tempo e espaço. Este fenómeno é designado por *K-Hole*, como referência à "sensação de queda num buraco", um dos sintomas relatados durante esse estado dissociativo.[78]

A diminuição da consciência, da perceção do ambiente ao redor e de possíveis perigos, expõe os indivíduos a um maior risco de danos físicos e traumas, como por exemplo, acidentes de viação ou afogamentos.[105]

Devido às suas propriedades dissociativas e amnésicas, a cetamina é também utilizada como droga para facilitar o abuso sexual ou para alterar a perceção da experiência sexual.[87]

A via de administração no uso recreativo é, predominante a administração intranasal através da inalação do pó da cetamina e em alguns casos, por via endovenosa ou intramuscular.[78]

O uso prolongado da cetamina, está associado a perda de memória, distúrbios na atenção, na capacidade de compreensão e fluência verbal. O consumo da cetamina apresenta potencial aditivo associado, podendo causar neurotoxicidade, toxicidade vesical e hepática com o consumo prolongado. [88]

8. Conclusão

A DRT é um preocupante problema de saúde pública, sendo urgente encontrar soluções terapêuticas de ação rápida e eficaz, que contribuam para a melhoria dos sintomas e da qualidade de vida dos doentes.

A cetamina surgiu como uma abordagem terapêutica promissora. A aprovação da solução para pulverização nasal de escetamina, constituiu um passo fulcral para a introdução da utilização da cetamina na terapêutica. No entanto, é importante reforçar que os tratamentos com cetamina apenas devem ser utilizados quando se verificam os critérios de inclusão rigorosos e só depois da falha de outras tentativas de tratamento. A terapia assistida por este psicadélico deve sempre

acontecer com a supervisão de um profissional de saúde num consultório ou clínica médica certificada.

Enquanto farmacêuticos, é fundamental manter uma constante atualização sobre utilizações *off-label,* como a utilização de psicadélicos, incluindo a cetamina, no tratamento da DRT. O farmacêutico deve ser capaz de conseguir sensibilizar para os riscos associados ao uso abusivo da cetamina e para os efeitos secundários que esta provoca.

Conclusão global

A realização deste estágio constituiu um importante momento de aprendizagem e sobretudo, crescimento pessoal e profissional.

Ao fim da formação teórica e laboratorial, o estágio na Farmácia de Gondarém permitiu-me um contacto direto e prático com a realidade farmacêutica, integrando uma excelente equipa de profissionais de saúde. De forma gradual, fui adquirindo as valências necessárias para a resolução dos desafios inerentes à prática profissional, de forma autónoma.

A realização das atividades, permitiu um aperfeiçoamento das minhas competências de comunicação com o utente e foi centrada na promoção da literacia em saúde com rigor técnico-científico durante o aconselhamento farmacêutico.

Relativamente à 2ª parte deste relatório, os temas de desenvolvimento, foram fulcrais para aprofundar o meu conhecimento e perceber que, enquanto farmacêutica é importante manter uma aprendizagem contínua e atualização constante em novos temas de interesse para as ciências farmacêuticas.

Assim, concluído o meu estágio curricular explanado neste relatório, cerro um capítulo que contribuiu de uma forma muito positiva para o meu futuro exercício farmacêutico, de forma competente e responsável.

Bibliografia

[1] Kaye KM. Infecções por herpes-vírus simples (HSV) [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2023 [citado 2024 Dec 1]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/herpes-v%C3%ADrus/infec%C3%A7%C3%B5es-por-herpes-v%C3%ADrus-simples-hsv?ruleredirectid=763

[2] Chang, J. Y., Balch, C., Puccio, J., & Oh, H. S. (2023). A Narrative Review of Alternative Symptomatic Treatments for Herpes Simplex Virus. *Viruses*, *15*(6), 1314. https://doi.org/10.3390/v15061314

[3] Castro VB de, Pires ME, Gusmão PR de, Filippo A de A, Silva M da. Uso do cloridrato de lisina na profilaxia do herpes simples nos procedimentos faciais com tecnologias. Surgical & Cosmetic Dermatology. 2019;11(1).

[4] Piperi, E., Papadopoulou, E., Georgaki, M., Dovrat, S., Bar Illan, M., Nikitakis, N. G., & Yarom, N. (2024). Management of oral herpes simplex virus infections: The problem of resistance. A narrative review. *Oral diseases*, *30*(3), 877–894. https://doi.org/10.1111/odi.14635

[5] Seara.com. (2024). Herpes Labial. Retrieved from Ordem dos Farmacêuticos website: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/herpes-labial/

[6] Wald A, Johnston C. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-herpes-simplex-virus-type-1-in-immunocompetent-adolescents-and-adults

[7] Patel, A. R., Romanelli, P., Roberts, B., & Kirsner, R. S. (2007). Treatment of herpes simplex virus infection: rationale for occlusion. Advances in skin & wound care, 20(7), 408–412. https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000280199.58260.62

[8] Bradshaw, M. J., & Venkatesan, A. (2016). Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *13*(3), 493–508. https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7

[9] Forbes, H., Warne, B., Doelken, L., Brenner, N., Waterboer, T., Luben, R., Wareham, N. J., Warren-Gash, C., & Gkrania-Klotsas, E. (2019). Risk factors for herpes simplex virus type-1 infection and reactivation: Cross-sectional studies among EPIC-Norfolk participants. PloS one, 14(5), e0215553. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215553

[10] Mailoo, V. J., & Rampes, S. (2017). Lysine for Herpes Simplex Prophylaxis: A Review of the Evidence. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, *16*(3), 42–46.

[11] Lysine [Internet]. go.drugbank.com. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00123

[12] Bechara V, Pires ME, Regazzi P, Alexandre, Silva M da. Uso do cloridrato de lisina na profilaxia do herpes simples nos procedimentos faciais com tecnologias. Surgical & Cosmetic Dermatology [Internet].2019[citado 2024 Dec 1];11(1):55–8. Available from: https://www.redalyc.org/journal/2655/265562422003/html/

[13] Pedrazini, M. C., da Silva, M. H., & Groppo, F. C. (2022). L-lysine: Its antagonism with L-arginine in controlling viral infection. Narrative literature review. British journal of clinical pharmacology, 88(11), 4708–4723. https://doi.org/10.1111/bcp.15444

[14] Garber A, Barnard L, Pickrell C. Review of Whole Plant Extracts With Activity Against Herpes Simplex Viruses In Vitro and In Vivo. Journal of Evidence-Based Integrative Medicine [Internet]. 2021 Jan 1;26:2515690X2097839. Available from: https://doi.org/10.1177%2F2515690X20978394

[15] Arginine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. Drugbank.com. DrugBank; 2020. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00125

[16] Hayamizu, K., Oshima, I., & Nakano, M. (2020). Comprehensive Safety Assessment of l-Lysine Supplementation from Clinical Studies: A Systematic Review. *The Journal of Nutrition*, *150*(Supplement_1), 2561S2569S. https://doi.org/10.1093/jn/nxaa218

[17] Gheysens, T., Van Den Eede, F., & De Picker, L. (2024). The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes and compounds. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *67*(1), e20. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.11

[18] De Picker, L., Van Den Eede, F., Dumont, G., Moorkens, G., & Sabbe, B. G. C. (2014). Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. *Psychosomatics*, *55*(6), 536–547. https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.01.010

[19] Moscona-Nissan, A., López-Hernández, J. C., & González-Morales, A. P. (2021). Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.20823

[20] Montain, S. J., Sawka, M. N., & Wenger, C. B. (2001). Hyponatremia associated with exercise: risk factors and pathogenesis. *Exercise and sport sciences reviews*, *29*(3), 113–117. https://doi.org/10.1097/00003677-200107000-00005

[21] George, J. C., Zafar, W., Bucaloiu, I. D., & Chang, A. R. (2018). Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *13*(7), 984–992. https://doi.org/10.2215/CJN.13061117

[22] Ramos-Levi, A. M., Duran Rodriguez-Hervada, A., Mendez-Bailon, M., & Marco-Martinez, J. (2014). Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva endocrinologica*, *39*(1), 1–12.

[23] Moscona-Nissan, A., Sr, López-Hernández, J. C., & González-Morales, A. P. (2021). Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*, *13*(12), e20823. https://doi.org/10.7759/cureus.20823

[24] Rondon H, Badireddy M. Hyponatremia. [Updated 2023 Jun 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/

[25] Fitzgerald M. A. (2008). Hyponatremia associated with SSRI use in a 65-year-old woman. *The Nurse practitioner*, *33*(2), 11–12. https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000309092.12012.3b

[26] Moscona-Nissan, A., Sr, López-Hernández, J. C., & González-Morales, A. P. (2021). Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*, *13*(12), e20823. https://doi.org/10.7759/cureus.20823

[27] Moscona-Nissan, A., Sr, López-Hernández, J. C., & González-Morales, A. P. (2021). Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*, *13*(12), e20823. https://doi.org/10.7759/cureus.20823

[28] Amoako, A. O., Brown, C., & Riley, T. (2015). Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a story of duloxetine-induced hyponatraemia. *BMJ case reports*, *2015*, bcr2014208037. https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208037

[29] Jacob, S., & Spinler, S. A. (2006). Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *The Annals of pharmacotherapy*, *40*(9), 1618–1622. https://doi.org/10.1345/aph.1G293

[30] Gheysens, T., Eede, F. V. D., & Picker, L. D. (2024). The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes and compounds. European Psychiatry, 67(1), e20. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.11

[31] Bourgeois J. A. (2005). Reversible hyponatremia and venlafaxine. *Psychosomatics*, *46*(5), 495–496. https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.5.495

[32] Gibbons, C., Garrahy, A., Sheehan, J., McQuaid, S. E., & Hatunic, M. (2020). Severe symptomatic hyponatremia secondary to fluoxetine. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, *190*(1), 443–445. https://doi.org/10.1007/s11845-020-02314-3

[33] Gibbons, C., Garrahy, A., Sheehan, J., McQuaid, S. E., & Hatunic, M. (2020). Severe symptomatic hyponatremia secondary to fluoxetine. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, *190*(1), 443–445. https://doi.org/10.1007/s11845-020-02314-3

[34] Moscona-Nissan, A., Sr, López-Hernández, J. C., & González-Morales, A. P. (2021). Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Cureus*, *13*(12), e20823. https://doi.org/10.7759/cureus.20823

[35] Portuguesa, S. (2021). Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias -2021 Headache Treatment Guidelines of the Portuguese Headache Society -2021 SUPLEMENTO 1 | Volume 21 | Maio 2021 SUPPLEMENT 1 |. 21. Retrieved from http://www.cefaleias-spc.com/wp-content/uploads/2021/06/67_2021_1_sinapse_vol_21_suplemento_1_maio_2021_file.pdf

[36] Diener, H.-C., Dodick, D., Evers, S., Holle, D., Jensen, R. H., Lipton, R. B., … Schwedt, T. (2019b). Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*, *18*(9), 891–902. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30146-2

[37] *CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALEIAS 3ª Edição -2014 Tradução portuguesa da: International Classification of Headache Disorders ICHD-3 beta -2013*. (2013). Retrieved from https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2016/08/2087_ichd-3-beta-versao-pt-portuguese.pdf

[38] Kulkarni, G., Mathew, T., & Mailankody, P. (2021). Medication Overuse Headache. *Neurology India*, *69*(7), 76. https://doi.org/10.4103/0028-3886.315981

[39] Medication overuse headaches - Symptoms and causes. (n.d.). Retrieved from Mayo Clinic website:https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/medication-overuse-headache/symptoms-causes/syc-20377083

[40] Ward, T. N. (2004). Medication overuse headache. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *31*(2), 369–380. https://doi.org/10.1016/j.pop.2004.02.008

[41] Diener, H. C., Antonaci, F., Braschinsky, M., Evers, S., Jensen, R., Lainez, M., … Petersen, J. A. (2020). European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *European Journal of Neurology*, *27*(7), 1102–1116. https://doi.org/10.1111/ene.14268

[42] Fischer MA, Jan A. Medication-Overuse Headache. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538150/

[43] AlQuliti, K. W., & Alhujeily, R. M. (2023). Cefaleia por uso excessivo de medicamentos: perfil clínico e estratégias de manejo. *Neurociências (Riad, Arábia Saudita), 28*(1), 13–18. https://doi.org/10.17712/nsj.2023.1.20220115

[44] Kristoffersen, E. S., & Lundqvist, C. (2014). Medication-overuse headache: a review. *Journal of pain research*, *7*, 367–378. https://doi.org/10.2147/JPR.S46071

[45] Huang, T.-T., Cao, Y.-X., & Cao, L. (2024). Novel therapeutic regimens against Helicobacter pylori: an updated systematic review. *Frontiers in Microbiology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1418129

[46] *Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia Helicobacter pylori Maio de 2021*. (2021). Retrieved from https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-portuguese-2021.pdf

[47] Parikh, N. S., & Ahlawat, R. (2023). Helicobacter Pylori. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

[48] Sharndama, HC, Mba, IE *Helicobacter pylori*: uma visão geral atualizada sobre os mecanismos de virulência e patogênese. *Braz J Microbiol* **53** , 33–50 (2022). https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0

[49] Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, *153*(2), 420–429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

[50] Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2018 Aug;23(4):e12493. doi: 10.1111/hel.12493. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29911329.

[51] Haider Ghazanfar, Javed, N., Reina, R., Ornela Thartori, Ghazanfar, A., & Patel, H. (2024). Advances in Diagnostic Modalities for Helicobacter pylori Infection. *Life*, *14*(9), 1170–1170. https://doi.org/10.3390/life14091170

[52] Parikh NS, Ahlawat R. Helicobacter Pylori. [Atualizado a 8 de agosto de 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publication; 2024 janeiro-. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK534233/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-PT&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=wapp

[53] Chey, W. D., Howden, C. W., Moss, S. F., Morgan, D. R., Greer, K. B., Grover, S., & Shah, S. C. (2024). ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, *119*(9), 1730–1753. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002968

[54] Kabamba, E. T., Tuan, V. P., & Yamaoka, Y. (2018). Genetic populations and virulence factors of Helicobacter pylori. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, *60*, 109–116. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.02.022

[55] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento- Cetamina G.L.Pharma. 2023.

[56] Goderska, K., Agudo Pena, S., & Alarcon, T. (2018). Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, *102*(1), 1–7. https://doi.org/10.1007/s00253-017-8535-7

[57] Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Marcos-Pinto, R., Areia, M., Leja, M., Esposito, G., Garrido, M., Kikuste, I., Megraud, F., Matysiak-Budnik, T., Annibale, B., Dumonceau, J. M., Barros, R., Fléjou, J. F., Carneiro, F., van Hooft, J. E., Kuipers, E. J., & Dinis-Ribeiro, M. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, *51*(4), 365–388. https://doi.org/10.1055/a-0859-1883

[58] Liu, M., Gao, H., Miao, J., Zhang, Z., Zheng, L., Li, F., … Sun, J. (2024). Helicobacter pylori infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Frontiers in Microbiology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1330029

[59] Chang, W. L., Yeh, Y. C., & Sheu, B. S. (2018). The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *Journal of biomedical science*, *25*(1), 68. https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9

[60] Ansari, S., & Yamaoka, Y. (2020). Role of vacuolating cytotoxin A in *Helicobacter pylori* infection and its impact on gastric pathogenesis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *18*(10), 987–996. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1782739

[61] Hathroubi, S., Servetas, S. L., Windham, I., Merrell, D. S., & Ottemann, K. M. (2018). Helicobacter pylori Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *82*(2). https://doi.org/10.1128/mmbr.00001-18

[62] Malfertheiner, P., Camargo, M.C., El-Omar, E. *et al. Infecção por Helicobacter pylori*. *Nat Rev Dis Primers* 9, 19 (2023). https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8

[63] Dore, M. P., & Pes, G. M. (2021). What Is New in Helicobacter pylori Diagnosis. An Overview. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(10), 2091. https://doi.org/10.3390/jcm10102091

[64] Wang, Y.-K. (2015b). Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(40), 11221. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11221

[65] Beckman, E., Saracino, I., Fiorini, G., Clark, C., Slepnev, V., Patel, D., … Vaira, D. (2017). A Novel Stool PCR Test for Helicobacter pylori May Predict Clarithromycin Resistance and Eradication of Infection at a High Rate. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(8), 2400–2405. https://doi.org/10.1128/JCM.00506-17

[66] Shirley M. (2024). Vonoprazan: A Review in Helicobacter pylori Infection. *Drugs*, *84*(3), 319–327. https://doi.org/10.1007/s40265-023-01991-5

[67] Vikrant Parihar, & McNamara, D. (2021). Endoscopic Detection of Helicobacter pylori by the Rapid Urease Test. *Springer EBooks*, 37–43. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_5

[68] Pérez-Arellano, E., Rodriguez-Garcia, M. I., Galera Rodenas, A. B., & de la Morena-Madrigal, E. (2018). Erradicación de la infección por Helicobacter pylori con una nueva terapia cuádruple basada en bismuto en la práctica clínica. *Gastroenterología Y Hepatología*, *41*(3), 145–152. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.005

[69] Colino, S. (2023, April 21). Probióticos, prebióticos e pós-bióticos. Qual a diferença? Retrieved December 1, 2024, from National Geographic Portugal website: https://www.nationalgeographic.pt/ciencia/probioticos-prebioticos-e-pos-bioticos-qual-a-diferenca_3727

[70] Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia Probióticos e prebióticos. (2011).Retrieved from

https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-portuguese-2011.pdf

[71] Abboud, Y., Richter, B., Malhotra, R., & Vossough-Teehan, S. (2024). Treating *Helicobacter pylori* and Recurrent *Clostridioides difficile* Coinfection: A Delicate Balance in Management and a Need for Guidelines. *ACG case reports journal*, *11*(6), e01369. https://doi.org/10.14309/crj.0000000000001369

[72]Depressão. (2023, May). Retrieved from SNS24 website: https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal

[73] World Health Organization. (2023, March 31). Depressive disorder (depression). Retrieved from World Health Organization website: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

[74] Relatório público de avaliação- Spravato. Infomed.Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Spravato+%28escetamina%29+%7C+Depress%C3%A3o+resistente+ao+tratamento/7969eead-9154-50c8-74cc-9499bfe473ff

[75] National Institute of Mental Health. (2022, September). Depression. Retrieved from www.nimh.nih.gov website: https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression#part_2255

[76] Cordoba-Rojas, R., Ferro, E., Baena, L. M. A., Kanevsky, G., & Cabrera, P. (2023). Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Colombia: analysis of the TRAL study. *Revista Colombiana de Psiquiatría*.

[77] Kverno, K. S., & Mangano, E. (2021). Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, *59*(9), 7–11. https://doi.org/10.3928/02793695-20210816-01

[78] Jelen, L. A., & Stone, J. M. (2021). Ketamine for depression. International Review of Psychiatry, 33(3), 207–228. https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1854194

[79] Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., … Lohr, K. N. (2019b). Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, *37*(2). https://doi.org/10.1002/da.22968

[80] DrugBank. (2005, June 13). Ketamine. Retrieved from go.drugbank.com website: https://go.drugbank.com/drugs/DB01221

[81]Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, *55*(9), 1059–1077. https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6

[82] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., Jr, & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological reviews*, *70*(3), 621–660. https://doi.org/10.1124/pr.117.015198

[83] Trujillo, K. A., & Iñiguez, S. D. (2020). Ketamine beyond anesthesia: Antidepressant effects and abuse potential. *Behavioural brain research*, *394*, 112841. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112841

[84] INFARMED. Resumo das Características do Medicamento- Cetamina G.L.Pharma. 2023.

[85] Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., … Nemeroff, C. B. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. JAMA Psychiatry, 74(4), 399. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080

[86] Hurst, K. T., Vogeley, A., Greenstein, D. K., Durland, L., Makel, S., Wang, P. R., … Ballard, E. D. (2024). Long-term follow-up of participants in ketamine clinical trials for mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *357*, 134–137. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.04.062

[87] Bokor, G., & Anderson, P. D. (2014b). Ketamine: An Update on Its Abuse. *Journal of Pharmacy Practice*, *27*(6), 582–586. https://doi.org/10.1177/0897190014525754

[88] Savić Vujović, K., Jotić, A., Medić, B., Srebro, D., Vujović, A., Žujović, J., … Vučković, S. (2024). Ketamine, an Old–New Drug: Uses and Abuses. *Pharmaceuticals*, *17*(1), 16. https://doi.org/10.3390/ph17010016

[89] Aleksandrova, L. R., Phillips, A. G., & Wang, Y. T. (2017). Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *42*(4), 222–229. https://doi.org/10.1503/jpn.160175

[90] Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, *23*(4), 801–811. https://doi.org/10.1038/mp.2017.255

[91] Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, *19*(6), 370–380. https://doi.org/10.1111/cns.12099

[92] Hess, E. M., Riggs, L. M., Michaelides, M., & Gould, T. D. (2022). Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochemical pharmacology*, *197*, 114892. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114892

[93] Kamp, J., Jonkman, K., van Velzen, M., Aarts, L., Niesters, M., Dahan, A., & Olofsen, E. (2020). Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *British Journal of Anaesthesia*, *125*(5), 750–761. https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.067

[94] Lam, R. W., Kennedy, S. H., Adams, C., Anees Bahji, Beaulieu, S., Bhat, V., … McIntyre, R. S. (2024). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *˜the Canadian Journal of Psychiatry/Canadian Journal of Psychiatry*, *69*(9). https://doi.org/10.1177/07067437241245384

[95]Cruz, A., Da Fonseca, J., & Matos, M. (2023). Retrieved from https://space.com.pt/docs/space-uso-clinico-de-cetamina-para-perturbacoes-psiquiatricas.pdf

[96] Portugal, S. (2024b). Tratamentos com psicadélicos em Portugal: são já 5 os serviços públicos de Psiquiatria a disponibilizarem tratamentos com cetamina | SPACE Portugal — Sociedade Portuguesa de Aplicação Clínica de Enteógenos. Retrieved December 3, 2024, from SPACE Portugal website: https://space.com.pt/blogue/tratamentos-com-psicadelicos-em-portugal-sao-ja-5-os-servicos-publicos-de-psiquiatria-a-disponibilizarem-tratamentos-com-cetamina

[97] Colégio da Especialidade de Psiquiatria, O. dos M. (2023). *Assunto: Resolução sobre o uso de Psicadélicos*. Retrieved from https://ordemdosmedicos.pt/files/pdfs/pmhu-cep-2023-r-02-psicadelicos.pdf

[98] SafeJourney. (2023, December 7). Guia de Boas Práticas Para o Uso Clínico de Ketamina (SPACE) - SafeJourney. Retrieved December 3, 2024, from SafeJourney website: https://www.safejourney.pt/noticias/terapia/2023/12/guia-de-boas-praticas-para-o-uso-clinico-de-ketamina/

[99] Terapia assistida por psicadélicos | Clínica Liminal Minds. (2021, November 8). Retrieved December 3, 2024, from Liminal Minds website: https://www.liminalminds.pt/terapia-assistida-por-psicadelicos/#como-funciona

[100] McInnes, L. A., Qian, J. J., Gargeya, R. S., DeBattista, C., & Heifets, B. D. (2022). A retrospective analysis of ketamine intravenous therapy for depression in real-world care settings. *Journal of Affective Disorders*, *301*, 486–495. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.097

[101] Colégio da Especialidade de Psiquiatria, O. dos M. (2023). Assunto: Resolução sobre o uso de Psicadélicos. Retrieved from https://ordemdosmedicos.pt/files/pdfs/pmhu-cep-2023-r-02-psicadelicos.pdf

[102] Marguilho, M., Figueiredo, I., & Castro-Rodrigues, P. (2023). A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *37*(1), 14–32. https://doi.org/10.1177/02698811221140011

[103] Ministério da Saúde. (2013, April 17). Portaria 154/2013, de 17 de Abril. Retrieved December 3, 2024, from Diários da República website: https://dre.tretas.org/dre/308522/portaria-154-2013-de-17-de-abril

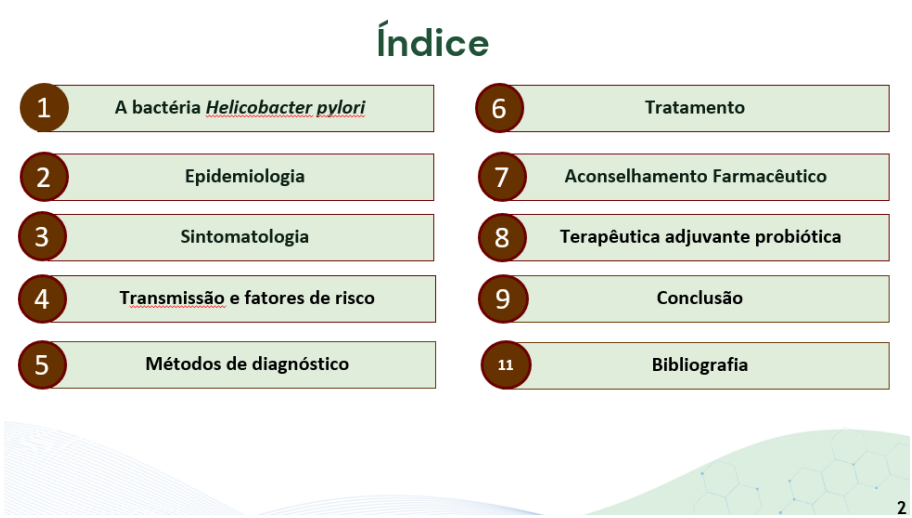
[104] Constanza Vacas. (2023, December 19). O que é a cetamina e quais são os seus efeitos? Retrieved December 3, 2024, from National Geographic Portugal website: https://www.nationalgeographic.pt/ciencia/que-e-cetamina-e-quais-sao-seus-efeitos_4557

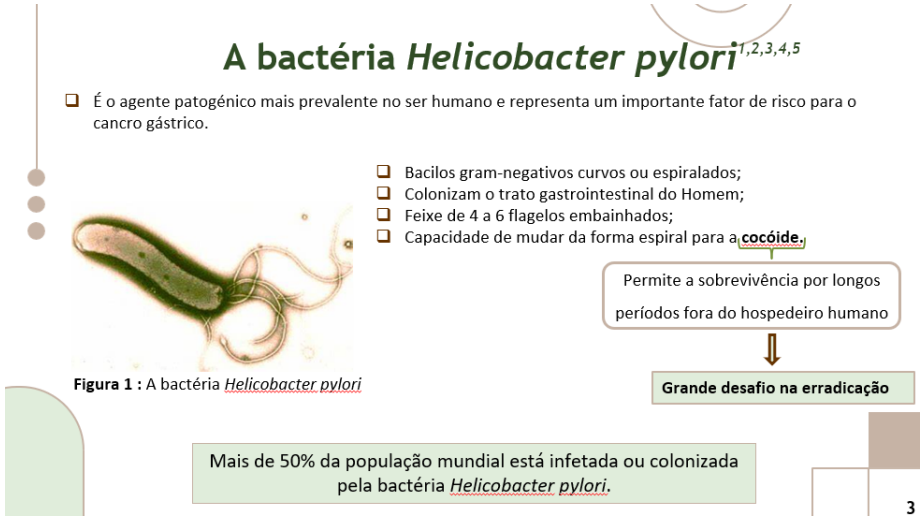
[105] Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N., & Gold, M. (2016). A REVIEW OF KETAMINE ABUSE AND DIVERSION. *Depression and Anxiety*, *33*(8), 718–727. https://doi.org/10.1002/da.22536

Anexos

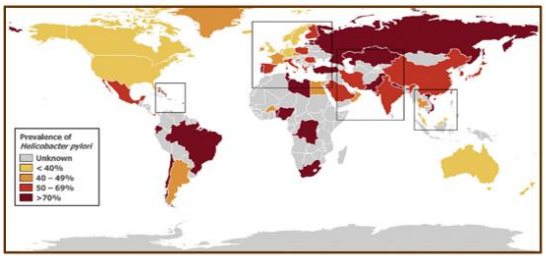
Anexo 1: Formação interna. Tema 1: Infeção por *Helicobacter pylori*







Epidemiologia



- A prevalência significativamente maior nos países em desenvolvimento.[4,6,7]
- Em Portugal, a taxa de prevalência é também elevada, rondando 65 a 80%.[1,7]

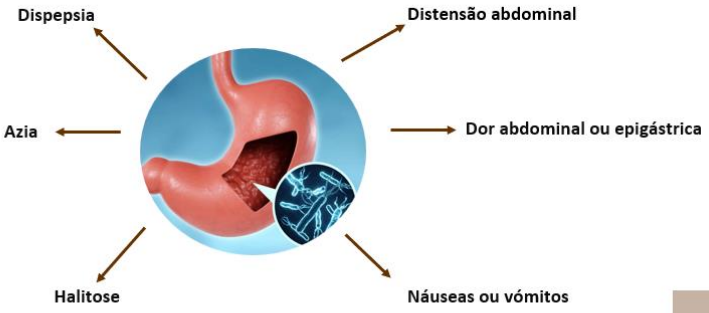
Figura 2: Distribuição mundial da infeção por *Helicobacter pylori* -retirada de [6] .[6]

Preocupante problema de saúde pública em todo o mundo.[2,3]

4

Sintomatologia[4,5]

- A maioria das infeções provocadas por esta bactéria são assintomáticas.



5

Transmissão[9,10]

- O mecanismo de transmissão desta infeção ainda não está totalmente esclarecido.

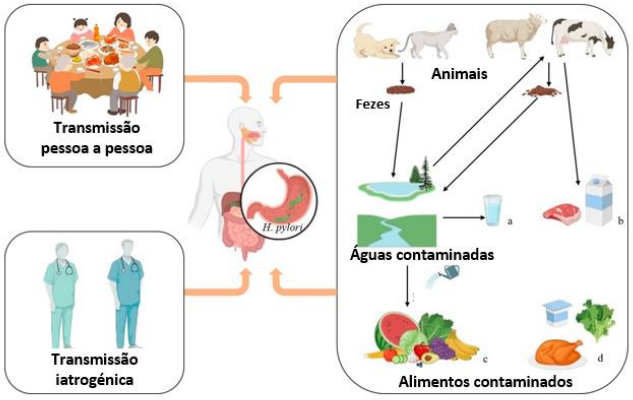


Figura 3.: As diferentes vias de transmissão. Adaptada de [8]

6

Quais os fatores de risco?[1,10,11]

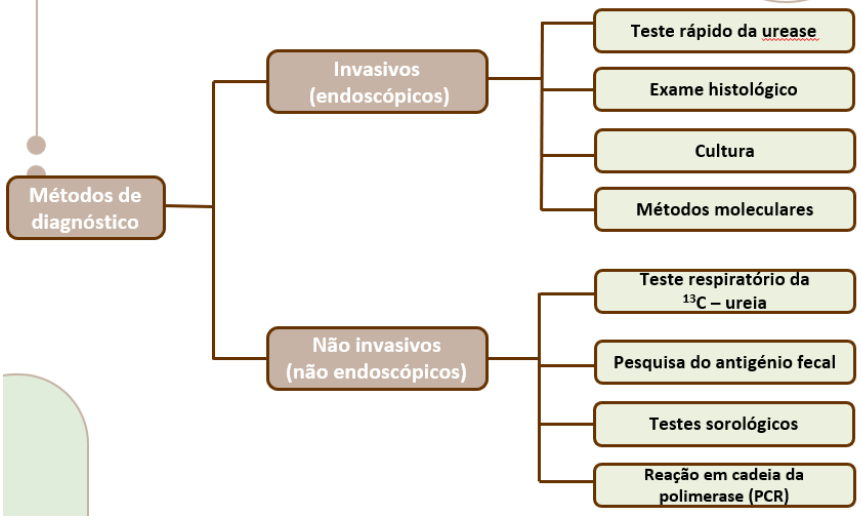
❑ **Idade:**
- Mais frequente na infância, particularmente nos primeiros cinco anos de vida.

❑ **Sexo:**
- A prevalência é praticamente igual em ambos.

❑ **Baixo estatuto socioeconómico:**
- Más condições higiénicas, de saneamento e de habitação;
- Água e alimentos contaminados;
- Baixo nível de educação.

7

Métodos de diagnóstico[12]



8

Tratamento [2,13]

Inibidor da bomba de protões (IBP) + combinação de antibióticos

1. Terapêutica tripla

IBP + antibióticos: amoxicilina e claritromicina → 7 ou 14 dias → **Quando?** Resistência local à claritromicina for <15%.

2. Terapêutica quadrupla com bismuto

IBP + sais de bismuto + tetraciclina + metronidazol → 10 dias → **Quando?** 1ª linha de tratamento

3. Terapêutica quadrupla sem bismuto [concomitante]

Administração simultânea de um IBP +antibióticos: amoxicilina, claritromicina e metronidazol → 14 ou 10 dias

4. Terapêutica quadrupla sem bismuto (sequencial)

IBP + amoxicilina **5 dias**

IBP + claritromicina + metronidazol **5 dias**

Quando? Terapêutica quadrupla com bismuto não estiver disponível

9



Figura 4: Pylera®

Tratamento [2,13,14]

- **Omeprazol (IBP) + seguintes antibióticos:**
  - o cloridrato de tetraciclina
  - o subcitrato de bismuto potássico
  - o metronidazol

Tabela 1: Plano posológico diário de Pylera

Momento da dose	Número de cápsulas de Pylera	Número de cápsulas de omeprazol 20 mg
Depois do pequeno-almoço	3	1
Depois do almoço	3	0
Depois do jantar	3	1
Ao deitar (de preferência, depois de uma pequena ceia)	3	0

⚠ 10 dias no total

10

No aconselhamento reforçar [15]:

Pylera ® e o omeprazol:

→ Devem ser tomados após a refeição, com o doente sentado, especialmente na toma da dose ao deitar, para reduzir o risco de ulceração esofágica causada pelo cloridrato de tetraciclina.

→ Os doentes não se devem deitar imediatamente após a ingestão de Pylera e omeprazol.

⚠ Durante o tratamento os doentes devem:

Evitar consumo de álcool: reação com o metronidazol - cãibras abdominais, náuseas, vómitos, cefaleia, rubores e reações psicóticas.



Evitar exposição solar: tetraciclinas provocam fotossensibilidade.

11

TERAPÊUTICA ADJUVANTE PROBIÓTICA [16,17]

- A introdução de probióticos no tratamento da infeção por *H. pylori*, contribui para:

1. A redução dos efeitos adversos;
2. Melhoria nas taxas de erradicação;
3. Diminuição da carga bacteriana da *H. pylori;*
4. Facilita a recuperação da microbiota gástrica após a erradicação.

→ Proposta de suplementação:



- **UL-250 ®**

Levedura Saccharomyces boulardii CNCM I-745

Posologia: 1 cápsula, 3 vezes por dia.



- **Symbiosys alflorex ®**

Estirpe Bifidobacterium longum 35624

Posologia: 1 cápsula, por dia com ou sem alimentos.

12

Bibliografia

[1] Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia Helicobacter pylori Maio de 2021 [Internet]. 2021 May. Available from: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-portuguese-2021.pdf

[2] Infarmed. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PYLERA (SUBCITRATO DE BISMUTO POTÁSSICO + METRONIDAZOL + TETRACICLINA) [Internet]. 2022 Aug. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Pylera/9f3a2286-1f02-792c-7070-6e2581cd529b

[3] Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, *153*(2), 420–429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

[4]Seara.com. (2024). *Programa para a prevenção do cancro gástrico nas farmácias da ilha Terceira*. Ordem Dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/programa-para-a-prevencao-do-cancro-gastrico-nas-farmacias-da-ilha-terceira/

[5] Parikh, N. S., & Rajni Ahlawat. (2023, August 8). *Helicobacter Pylori*. Translate.goog; StatPearls Publishing. https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK534233/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt-PT&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=wapp

[6] Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, *153*(2), 420–429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

[7] Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2018 Aug;23(4):e12493. doi: 10.1111/hel.12493. Epub 2018 Jun 17. PMID: 29911329.

[8] Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, et al. Helicobacter pylori infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. Frontiers in Microbiology. 2024 Jan 10;14.

[9]Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev. 2000;22(2):283-97. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040. PMID: 11218379.

[10] Parikh NS, Ahlawat R. Helicobacter Pylori [online]. PubMed. 2023. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480966/

[11]Muzaheed. *Helicobacter pylori* Oncogenicity: Mechanism, Prevention, and Risk Factors. ScientificWorldJournal. 2020 Jul 12;2020:3018326. doi: 10.1155/2020/3018326. PMID: 32765194; PMCID: PMC7374235.

Bibliografia

[12] Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2023 Apr 20;9(1):1–24. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-023-00431-8

[13] INFAC. FARMAKOTERAPIA INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA NUEVAS PAUTAS ERRADICADORAS [Online]. 2017. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/adjuntos/INFAC_Vol%20_25%20_n_5_%20H%20pylori_es.pdf

[14] Bailey KS, Brown HE, Lekic V, Pradeep K, Merchant JL, Harris RB. Helicobacter pylori treatment knowledge, access and barriers: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2023;28(2):e12954. doi:10.1111/hel.12954

[15] RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Spravato. Infomed.

[16] Management of Helicobacter pylori in 2023: who should be tested, treated, and how | This Changed My Practice (TCMP) by UBC CPD [Internet]. thischangedmypractice.com. Available from: https://thischangedmypractice.com/management-of-helicobacter-pylori/

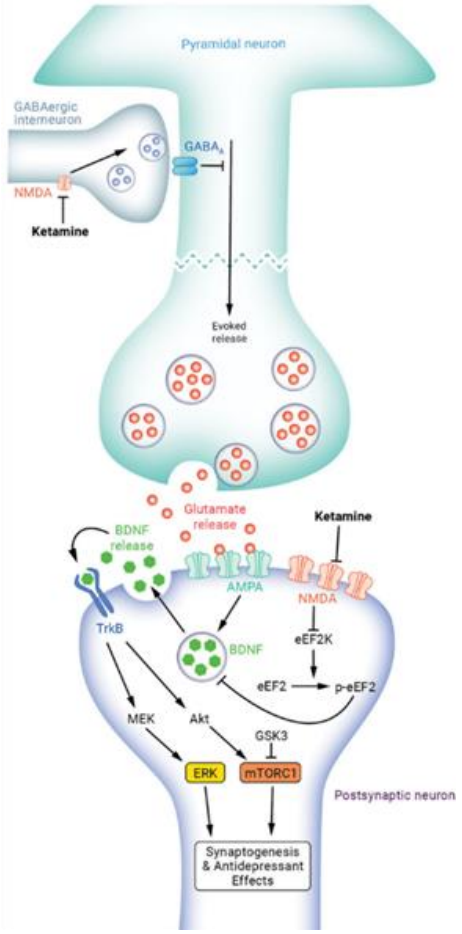
[17] Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: Antibiotics or probiotics. Applied Microbiology and Biotechnology [Internet]. 2018 Oct 26;102(1):1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748437/

Obrigada pela atenção!

Anexo 2: Regime Terapêutico de Pylera ®. Adaptado de [55]

Momento da dose	**Número de cápsulas de Pylera®**	**Número de cápsulas de omeprazol 20 mg**	**Notas**
Depois do pequeno-almoço	3	1	*Após a refeição, com o doente sentado; *Evitar consumo de álcool; *Evitar exposição solar.
Depois do almoço	3	0	
Depois do jantar	3	1	
Ao deitar	3	0	

Anexo 3: Mecanismo de ação da cetamina. Retirado de [78]



Anexo 4: Contraindicações da cetamina e situações de precaução especial. Adaptado de [98]

Contraindicações	Precauções
Estado de intoxicação aguda; *Delirium* (síndrome confusional aguda) ou outra condição; Demência; Gravidez; Diabetes mellitus não controlada; Feocromocitoma; Hipertensão arterial não controlada; Hipertiroidismo não controlado; Doença cardiovascular; Episódio psicótico ativo; Histórico pessoal de psicose ou de perturbações psicóticas;	IMC ≥45; Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; Doentes com outras condições cardíacas ou respiratórias (ex: DPOC, asma);

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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