

U.PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sandra Patrícia Gomes de Oliveira

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Sandra Patrícia Gomes de Oliveira

Farmácia Couto

maio de 2022 a agosto de 2022

**Hospital Santo António - Centro Hospitalar Universitário do Porto
(CHUPorto)**

março a abril de 2022

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. António Alberto Lopes Alves Prata

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Bárbara Gisela Bastos dos Santos

setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia de mês de 2022

Sandra Patrícia Gomes de Oliveira

Agradecimentos

Com a conclusão de mais um capítulo na minha vida, não posso deixar de agradecer a todas as pessoas que me acompanharam ao longo destes cinco anos, ajudando-me a ultrapassar as adversidades e os obstáculos. Sem o seu apoio, isto não seria possível.

Agradeço a todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, com os quais me cruzei, ao longo do meu percurso académico, pelos seus ensinamentos, em particular, ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso, que me auxiliou durante estes seis meses, com o desenrolar das atividades a desenvolver, dando a sua perspetiva e me elucidando acerca do melhor caminho a seguir.

Agradeço a todos os profissionais de saúde dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto pela sua disponibilidade, pelos seus ensinamentos, pelos seus esclarecimentos e pela oportunidade de integrar e participar nas diversas funções, permitindo a aquisição de novos conhecimentos. Agradeço, principalmente, à minha monitora, Dra. Bárbara Santos, pelo acolhimento e disponibilidade para me auxiliar nas diversas tarefas.

Agradeço a toda a equipa da farmácia Couto pela partilha de conhecimento, pela integração na equipa e pelo auxílio constante.

Agradeço à minha família por estarem sempre lá quando foi preciso, dando-me força e coragem nos momentos mais complicados. Agradecimento, em particular, aos meus pais, uma vez que sem eles e sem o seu apoio nada disto era possível. Obrigada por serem os meus pilares e nunca me deixarem ir abaixo. À minha irmã, por estar sempre presente e pelo seu abraço amigo, nas alturas mais difíceis. Aos meus avós, agradeço o carinho, a ternura e as suas palavras meigas, sendo a minha força e perseverança. Às minhas tias e aos meus primos, agradeço o apoio incondicional e o positivismo, acreditando sempre em mim, mesmo nas alturas que eu não acreditava.

Agradeço aos meus amigos da Figueira da Foz, por todo o companheirismo, em particular à Diana e à Mariana, companheiras de longa data, que nunca me deixam ir abaixo, estando sempre lá para celebrar os meus sucessos bem como para amparar as minhas quedas.

Por fim, mas não menos importante, agradeço às amigadas que o curso e a cidade do Porto me ofereceram. Obrigado por terem sempre a palavra certa, para a ocasião certa. Obrigado por terem estado presente ao longo destes cinco anos árduos, em especial à Xana, Laura, Mariana, Sandra e Raquel.

Resumo

A unidade curricular “Estágio” permitiu-me colocar em prática os diversos conteúdos lecionados ao longo do curso bem como adquirir novas valências. Permitiu vivenciar e perceber o que é ser farmacêutico, quer a nível comunitário quer a nível hospitalar, ou seja, entender na prática quais são as funções e as responsabilidades desta profissão nobre, que compreendemos melhor ao executá-las e assumi-las. O estágio curricular teve a duração de seis meses, sendo repartido por duas vertentes: farmácia comunitária (4 meses) e farmácia hospitalar (2 meses).

Este relatório inicia-se com a vertente comunitária, seção A, contextualizando, em primeiro lugar, o local onde decorreu o estágio, Farmácia Couto. De seguida, temos a descrição das diversas tarefas e competências realizadas ao longo do tempo, e, por fim a explicação, de forma mais detalhada de quatro atividades desenvolvidas na Farmácia Couto. A primeira atividade intitula-se “Preparação de um medicamento manipulado”, a segunda “Contribuição para o aumento da literacia sobre a doença venosa crónica”, a terceira “Pesquisa de uma possível interação entre o bupropiom e o clopidogrel”, finalizando com a quarta atividade “Procura de informação acerca das terapêuticas farmacológicas disponíveis perante uma reação alérgica alimentar”.

Segue-se a seção B, correspondente à farmácia hospitalar, organizada do mesmo molde que a seção antecedente. Inicialmente encontra-se uma breve contextualização do Centro Hospitalar Universitário do Porto. De seguida, sintetiza-se as inúmeras tarefas efetuadas nos diferentes setores farmacêuticos. Por último, desenvolve-se de forma mais profunda quatro atividades, enumeradas, de seguida: “Elaboração de uma ficha de preparação”, “Validação de prescrições médicas de bolsas parentéricas”, “Estudo da interação medicamentosa entre a selegilina, a venlafaxina e o tramadol” e “Caso clínico proposto acerca da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa”.

O relatório termina com dois temas de desenvolvimento, que surgiram através da observação e realização de vários atendimentos, aquando do período na farmácia comunitária. O primeiro designa-se “Citisina, vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina, terapêuticas farmacológicas para a cessação tabágica”. Este tema surgiu devido à recente introdução da citisina no arsenal terapêutico para a cessação tabágica. Este projeto consiste na comparação da citisina com as terapêuticas já existentes, vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina através dos mecanismos de ação, dos regimes terapêuticos, das eficácias terapêuticas e dos efeitos adversos. O segundo tema aborda os problemas do sono, mais concretamente a insónia. Este intitula-se “Insónia- Terapêutica farmacológica e novas perspetivas”. Com este tema pretende-se explorar as diferentes intervenções farmacológicas e não farmacológicas, com o intuito, de aprofundar o conhecimento nesta área, recorrente e atual.

Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	x
Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma de atividades e sua explicação	2
3- Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
3.1- Preparação de um Medicamento Manipulado	4
3.2- Contribuição para o aumento da literacia sobre doença venosa crónica.....	6
3.3- Pesquisa de uma possível interação entre o bupropiom e o clopidogrel	8
3.4- Procura de informação acerca das terapêuticas farmacológicas disponíveis perante uma reação alérgica alimentar	9
Secção B – Farmácia Hospitalar	12
1- Contextualização do estágio curricular em farmácia hospitalar	12
2- Cronograma de atividades e sua explicação	13
3- Exemplo de atividades desenvolvidas.....	15
3.1- Elaboração de uma ficha de preparação.....	15
3.2- Validação de prescrições médicas de bolsas parentéricas	18
3.3- Estudo da interação medicamentosa entre a selegilina, a venlafaxina e o tramadol	19
3.4- Caso clínico proposto acerca da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa	21
Parte II- Temas de desenvolvimento	24
1- Tema de desenvolvimento I.....	24
1.1- Introdução	24
1.2- Metodologia	26
1.3- Resultados.....	27
1.3.1- Mecanismo de ação:	27
1.3.2- Posologia	28
1.3.3- Sucesso das terapêuticas:.....	30
1.3.4- Reações Adversas	32
1.4- Interpretação	33
1.5- Papel do farmacêutico	37
1.6- Conclusão:	38
2- Tema de desenvolvimento II	40

2.1- Introdução	40
2.2- Epidemiologia.....	41
2.3- Sono e as suas etapas.....	42
2.4- Possíveis mecanismos fisiopatológicos.....	43
2.5- <i>Guidelines</i>	45
2.6- Terapêuticas não farmacológicas	46
2.6.1- Terapêutica cognitivo-comportamental.....	46
2.7- Terapêuticas farmacológicas.....	47
2.7.1- Medicamentos sujeitos a receita médica	47
2.7.2- Medicamentos não sujeitos a receita médica	50
2.7.3- Suplementos alimentares.....	51
2.8- Perspetivas para o futuro	52
2.9- Conclusão.....	53
Conclusão global.....	54
Bibliografia	55
Anexos	66
Anexo 1: Proposta de <i>flyer</i> , para entrega aos utentes, de modo a aumentar a sua literacia sobre a DVC.....	66
Anexo 2: Ficha de preparação.....	68
Anexo 3: Caso clínico do CHUPorto	70
Anexo 4: Formação Interna à equipa da Farmácia Couto, no âmbito da cessação tabágica	79

Índice de figuras

Figura 1: Mecanismo que conduz à síndrome serotoninérgica.....	20
Figura 2: Estrutura química da nicotina, citisina e vareniclina, por esta ordem.	26
Figura 3: Esquema da estimulação da libertação de dopamina, pela nicotina, agonista parcial e antagonista.....	28
Figura 4: Curva de Kaplan-Meier, que consiste na probabilidade de manter a abstinência, após o término do tratamento, quer com citisina (azul) quer com TSN (vermelho).	32
Figura 5: Perfis polissonográficos de uma pessoa normal versus uma que sofre de insónia. A) Perfil de um indivíduo normal (consegue dormir). B) indivíduo com insónia, com redução ligeira do número de horas totais de sono e com diversos despertares. C) Indivíduo com insónia, cuja duração do sono foi muito curta.	43
Figura 6: Efeito terapêutico das diferentes intervenções farmacológicas, em termos de melhoria do sono.	50

Índice de tabelas

Tabela 1: Principais tarefas e incumbências desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2: Sintomas e sinais, após a exposição ao alérgeno.....	11
Tabela 3: Principais tarefas e incumbências desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar	14
Tabela 4: Dose recomendada destes eletrólitos para a população pediátrica	18
Tabela 5: Taxa de abstinência obtida nos diferentes estudos, com as respectivas medidas de associação (RR) e/ou de impacto (RA)	31
Tabela 6: Quantificação da taxa de desistência e de Ras	33
Tabela 7: Teste de Fagerström.	38
Tabela 8: Duração de sono recomendada, para os diferentes grupos etários	40

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT1A: Recetor Serotoninérgico 1A

5-HT2: Recetor Serotoninérgico 2

A1: Recetores de Adenosina 1

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

APF: Armazém dos Produtos Farmacêuticos

ASHP: *American Society of Health-System Pharmacists*

A.S.P.E.N: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

CBT-I: Terapêutica Cognitivo-Comportamental para a Insónia

CdM: Circuito do Medicamento

CHMP: Comité dos Medicamentos para Uso Humano

CHUPorto: Centro Hospitalar Universitário do Porto

CU: Colite Ulcerosa

DARO: Dual Antagonista dos Recetores da Orexina

DC: Doença de Crohn

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DVC: Doença Venosa Crónica

ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*

EMA: *European Medicines Agency*

ESPEN: *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

ESPGHAN: *European Society for Paediatric Gastroenterology*

ESPR: *European Society for Paediatric Research*

FDA: *Food and Drug Administration*

FF: Formas Farmacêuticas

FI: Folheto Informativo

GABA: Ácido Gama Aminobutírico

IgE: Imunoglobulina E

M1: Recetores da Melatonina 1

M2: Recetores da Melatonina 2

MAO: Monoamina Oxidase

ME: Medicamento Experimental

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM: Medicamentos Sujeito a Receita Médica

OX1: Recetor da Orexina tipo 1

OX2: Recetor da Orexina tipo 2

PRM: Problemas Relacionados com o Medicamento

PVP: Preço de Venda ao Público
RA: Risco Atribuível
RCM: Resumo das Características do Medicamento
REM: *Rapid Eye Moviment*
RNM: Resultados Negativos associado à Medicação
RR: Risco Relativo
SA: Substância Ativa
SF: Serviços Farmacêuticos
SNC: Sistema Nervoso Central
SNP: Sistema Nervoso Periférico
TGI: Trato Gastrointestinal
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa
TSN: Terapêutica de Substituição de Nicotina
UEC: Unidade de Ensaios Clínicos
UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO: Unidade de Farmácia Oncológica

Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

Ao longo de 4 meses, entre maio e agosto de 2022, decorreu o estágio curricular, na Farmácia Couto, sob alçada do Dr. António Prata. Durante este período tive a oportunidade de executar diversas tarefas, consolidando os diversos conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como adquirindo novas valências.

A Farmácia Couto localiza-se na Avenida da República, n.º 1412, em Vila Nova de Gaia. Nas suas proximidades encontra-se uma paragem de metro (João de Deus), uma rede de autocarros, Centros de Saúde (Centro de Saúde Familiar das Camélias e o Centro de Saúde de Mafamude/ Soares dos Reis), hospitais (Hospital Privado Trofa, o Hospital da Luz Arrábida Saúde e o Hospital Privado Lusíadas), clínicas, escritórios, escolas e um centro comercial, *El Corte Inglés*, o que contribui para a elevada afluência de utentes a este estabelecimento (1). A população, que se desloca à farmácia, é diversificada, havendo, no entanto, uma maior predominância, na faixa etária idosa.

A Farmácia Couto dispõe de um conjunto amplo de serviços: medição de parâmetros bioquímicos (determinação do colesterol, triglicerídeos, glicemia, tensão arterial, tal como realização de testes de gravidez), medição de parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal), a dispensa de medicamentos, a preparação de medicamentos manipulados e o aconselhamento farmacêutico. É de salientar que os utentes podem usufruir, também, de consultas de podologia e de nutrição, a cargo de profissionais de saúde externos. Os serviços são prestados tendo como foco o utente e o seu bem-estar.

Possui mais de 100 anos de história, apresentando uma equipa multidisciplinar, constituída por 18 elementos, dos quais 15 desempenham o cargo de farmacêutico, dois o cargo de auxiliar de farmácia e um o cargo de auxiliar de limpeza. A direção técnica é da responsabilidade do Dr. António Prata (1).

2- Cronograma de atividades e sua explicação

Ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária integrei uma equipa dinâmica e proativa, que permitiu a realização de diversas funções, presentes no dia a dia de um farmacêutico comunitário. Estas mesmas encontram-se descritas na tabela 1, por ordem cronológica de execução.

Tabela 1. Principais tarefas e incumbências desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária

	maio	junho	julho	agosto
Armazenamento, gestão e reposição de <i>stock</i>				
Receção de encomendas				
Controlo de prazos de validade				
Observação do atendimento ao público				
Observação da determinação dos parâmetros bioquímicos				
Observação da administração de vacinas				
Atendimento ao público com supervisão				
Medição dos parâmetros bioquímicos com supervisão				
Atendimento ao público de forma autónoma				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
Preparação de medicamentos manipulados				
Tema de desenvolvimento I: “Citisina, vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina, terapêuticas farmacológicas para a cessação tabágica”				
Tema de desenvolvimento II: “Insónia- Terapêutica farmacológica e novas perspetivas”				

O primeiro mês de estágio consistiu, essencialmente, na aprendizagem do modo de funcionamento da farmácia, nas suas diversas tarefas diárias.

A receção de encomendas consiste, resumidamente, na verificação das quantias requeridas, na separação de produtos farmacêuticos de frio e de reserva dos restantes, na verificação dos prazos de validade, no acerto dos custos de cada medicamento e no estabelecimento de margens de produtos cujo preço de venda ao público (PVP) não se encontra estabelecido. Tarefa que se encontra no seio do bom funcionamento de uma farmácia, tendo grande relevância e valor. Ao rececionar e armazenar os produtos farmacêuticos permitiu inteirar-me do espaço físico da farmácia, em termos dos locais respetivos de cada produto (prateleiras, robô, gavetas, frigoríficos). Da mesma forma, propiciou o conhecimento dos produtos farmacêuticos disponíveis na farmácia, facilitando a associação das SA às marcas dos mesmos.

A realização de encomendas, quer instantâneas quer gerais, permite satisfazer as necessidades dos utentes, sendo uma peça fulcral na gestão da farmácia.

O atendimento ao público consiste na dispensa de receitas eletrónicas, manuais e veterinárias, aconselhamento personalizado (por exemplo, produtos farmacêuticos para problemas de saúde menores, produtos dermocosméticos e veterinários, suplementos alimentares), seguimento farmacoterapêutico, determinação de parâmetros bioquímicos, entre outras. Funções de extrema importância, que revelaram diversos desafios, entre os quais: aconselhamento dermocosmético, distinção entre problemas de saúde que necessitam de reencaminhamento para o médico dos que se resolvem facilmente na farmácia, associação das SA às respetivas marcas comerciais, dispensa de receitas manuais e comparticipações de regimes especiais. O período de estágio incidu essencialmente no atendimento ao público, permitindo adquirir valências, tais como: uma melhor comunicação com o público, uma maior segurança no aconselhamento farmacêutico e aquisição de novos conhecimentos nas diversas áreas, mas, principalmente, nos suplementos alimentares, na dermocosmética e na veterinária.

Esta interação mais próxima com o público e com a vida diária de um farmacêutico comunitário permitiu constatar e vivenciar o papel do farmacêutico e a sua relevância como agente de saúde pública, contribuindo para a melhoria da saúde dos seus utentes.

Durante o estágio, também, tive oportunidade de experienciar todo o processo que envolve a elaboração de um medicamento manipulado desde a seleção das matérias-primas, elaboração da ficha de preparação, execução, controlo e libertação. A farmácia Couto tem uma grande valência nesta área, tendo duas instalações próprias para a preparação dos mesmos, uma dedicada à execução de formas farmacêuticas (FF) sólidas, como cápsulas e pós, e outra, relacionada com FF líquidas (xaropes, suspensões), semissólidas (pomadas, cremes) e colírios. Com esta vivência recordei conceitos de tecnologia farmacêutica, tendo a oportunidade de colocá-los em prática.

Todas estas tarefas utilizam como suporte o *software* Sifarma. No atendimento, além deste, a farmácia Couto, possui um sistema interno de fidelização de utentes, WeFid, que permite a consulta do histórico dos utentes. No laboratório, também, possui um sistema interno, PharmaLM, onde se congrega toda a informação relativa ao medicamento manipulado, desde a ficha de preparação, controlo, preço, rótulo, utente, entre outras.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1- Preparação de um Medicamento Manipulado

Contextualização: No final do estágio, no mês de agosto, tive a oportunidade de integrar a produção de medicamentos manipulados. Participei nas diferentes tarefas relacionadas com a preparação dos mesmos, entre as quais: receção das matérias-primas e dos materiais de embalagem, elaboração da ficha de preparação, execução, controlo de qualidade, fixação do PVP e requisição de transporte, caso necessário, por exemplo, para entrega domiciliária. Concederam-me a possibilidade de preparar diversos medicamentos manipulados, entre os quais cápsulas de minoxidil, em diferentes dosagens, cápsulas de carbonato de cálcio e cápsulas de DHEA (desidroepiandrosterona). Neste período surgiu uma fórmula magistral, de um suplemento veterinário com diferentes compostos, que nunca tinha sido realizado. Após o estudo da fórmula e da elaboração da ficha de preparação, por parte da equipa, iniciei a sua manipulação.

Intervenção: Preparação de um suplemento alimentar veterinário, na FF de cápsulas, cujos constituintes eram os seguintes: berberina, carnosina, curcuma, astaxantina, resveratrol, vitamina B1, vitamina B6 (riboflavina), vitamina B12 e magnésio.

Desenvolvimento: Inicialmente, pesei os diferentes componentes numa balança, juntando-os, de seguida, num recipiente. Posteriormente, coloquei o recipiente no misturador, para obter uma mistura mais homogénea.

O passo seguinte seria o enchimento das cápsulas, no entanto, como desconheço qual o tamanho da cápsula mais adequado, e, por conseguinte, se a quantidade prescrita dos diversos componentes enche completamente o invólucro da cápsula, é necessário, inicialmente, efetuar cálculos. É de salientar que o enchimento volumétrico impõe que as cápsulas fiquem completamente cheias para evitar erros de dosagem. Caso não ocupe o volume total do invólucro é necessário adicionar um excipiente à mistura. Assim, em primeiro lugar, para escolher o tamanho da cápsula temos de ter em conta a quantidade prescrita dos diversos componentes do suplemento alimentar e o respetivo volume que ocupam, numa cápsula. Neste caso, como desconhecemos o volume aparente dos componentes numa cápsula é necessário efetuar o seu cálculo, por etapas, calculando, em primeiro lugar, a massa volúmica aparente, visto que o volume corresponde à razão da massa dos diversos componentes pela massa volúmica aparente (2).

Assim, laboratorialmente, coloquei uma proveta graduada, vazia, na balança, selecionando, a opção “tarar”. De seguida, introduzi uma porção do pó obtido na proveta, realizando batimentos ligeiros na bancada para compactar o pó, até que o valor lido na respetiva escala não se alterasse. Por fim, coloquei a proveta novamente na balança, de modo a apurar a massa do pó introduzido. Com

este valor e o seu respetivo volume (lido na proveta), calculei a massa volúmica aparente, que consiste na razão da massa (em gramas), pelo volume (em mililitros) (**passo 1**).

$$\text{Passo 1: } \rho \text{ (massa volúmica aparente da mistura obtida)} = \frac{\text{massa}}{\text{volume}}$$

Posteriormente, de forma a calcular o volume aparente, procedi à soma das quantidades pesadas dos diferentes constituintes do suplemento, calculando, de seguida o conteúdo correspondente a uma cápsula (**passo 2**).

$$\begin{array}{rcl} \text{Passo 2: massa total} & \text{-----} & 180 \text{ cápsulas} \\ x & \text{-----} & 1 \text{ cápsula} \end{array}$$

Sabendo a massa volúmica aparente da mistura e a massa correspondente a uma cápsula calcula-se o volume que ocupa na cápsula (**passo 3**).

$$\text{Passo 3: Volume} = \frac{\text{massa (x)}}{\text{massa volúmica da mistura}}$$

O próximo passo consiste na consulta da capacidade dos invólucros das diversas cápsulas, de forma a perceber em que cápsula se consegue introduzir todo pó, neste caso, verificou-se que era preciso uma cápsula n.º 1.

Conhecendo a capacidade respetiva da cápsula e o volume ocupado pela mistura numa cápsula, subtrai-se estes dois parâmetros para averiguar se é necessário adicionar excipiente (**passo 4**).

$$\text{Passo 4: Volume da cápsula} - \text{Volume pó} = \text{Volume excipiente}$$

Deste modo, sabendo o volume que falta preencher (livre), que vai ser ocupado pelo excipiente, calcula-se a massa correspondente de excipiente necessária para encher uma cápsula, multiplicando o volume pela massa volúmica aparente do excipiente (**passo 5**). Por fim, como é preciso preencher 180 cápsulas, multiplica-se a massa obtida por 180 (**passo 6**).

$$\text{Passo 5: massa de excipiente} = \text{volume excipiente} \times \text{massa volúmica do excipiente}$$

$$\text{Passo 6: massa a pesar de excipiente} = \text{massa de excipiente para 1 cápsula} \times 180$$

Concluindo que era preciso adicionar excipiente (neste caso, celulose microcristalina), procedi à sua respetiva pesagem, acrescentando-o à mistura inicial, homogeneizando no misturador. Tendo a mistura pronta, procedi ao enchimento volumétrico, utilizando um encapsulador semiautomático. É de realçar, que antes de executar o enchimento é necessário nivelar os parafusos, para que as cápsulas fiquem, aproximadamente, com o mesmo conteúdo.

Finalizando a parte da manipulação, passei para a realização do controlo de qualidade. Conforme a portaria n.º 594/2004 (3), o ensaio a realizar é a uniformidade de massa, no caso de FF sólidas (3). De acordo com a farmacopeia portuguesa 9 (4), efetua-se a pesagem individual de 20 unidades, aleatórias. O ensaio está conforme se nenhum dos valores obtidos se afastar da massa média em 10%, no caso da massa média for inferior a 300 mg. Se esta for igual ou superior, o desvio é de 7,5% (4).

De seguida, armazenou-se numa embalagem de plástico e procedeu-se à elaboração do rótulo, contendo as informações requeridas pela portaria n.º 594/2004 (3), como, o nome do doente, que

neste caso, consistia na identificação do tutor, uma vez que era um manipulado de veterinária, o prazo de utilização, instruções especiais, neste caso uso veterinário, posologia, entre outras (3).

Por fim, o estabelecimento do PVP, de acordo com a portaria n.º 769/2004 (5) e o decreto de lei n.º 95/2004 (6). O PVP baseia-se no valor dos honorários, das matérias-primas e dos materiais de embalagem (5).

Conclusão: Esta atividade permitiu rever conceitos lecionados nas cadeiras de tecnologia farmacêutica e de farmácia magistral, para além de proporcionar a aquisição de novas valências.

3.2- Contribuição para o aumento da literacia sobre doença venosa crónica

Contextualização: Ao longo do estágio e à medida que realizava atendimentos apercebi-me que muitos dos utentes se queixavam de dor nas pernas, inchaço nos membros inferiores, algum desconforto e sensação de pernas pesadas, principalmente mais ao final do dia.

Intervenção: Aproveitando a realização de dois rastreios na farmácia, decidi debruçar-me sobre este assunto, de forma a poder auxiliar e aconselhar melhor os utentes que se deslocavam à farmácia, uma vez que era uma questão pontual (recorrente).

Desenvolvimento: A doença venosa crónica (DVC) é uma doença progressiva, persistente, muito predominante na população, que na maioria das vezes, encontra-se subdiagnosticada. A hipertensão venosa persistente está na índole, da dor, do edema, das alterações cutâneas e das úlceras. 25% a 40% dos adultos tem DVC, na fase 2, ou seja, na forma de varizes, enquanto 17% a 20% dos adultos têm insuficiência venosa crónica (C3 a C6), condição mais severa (7).

A DVC começa com um fluxo venoso anormal devido à hipertensão venosa e à danificação das válvulas. Isto, por conseguinte, conduz à ativação do endotélio, facilitando a infiltração de leucócitos na parede das veias e nos tecidos circundantes, onde ocorre a libertação de citocinas e mediadores inflamatórios. Estes eventos juntamente com a dilatação da veia culminam em alterações estruturais nas válvulas e nas veias e à sua destruição, o que reduz o fluxo e o retorno venoso. Subsequentemente aumenta a resposta inflamatória e a hipertensão venosa, alimentando este ciclo inflamatório, conduzindo à progressão desta patologia (7).

Os fatores predisponentes são os seguintes: excesso de peso, exposição solar prolongada, frequência de saunas, uso de roupas demasiado apertadas e de sapatos rasos ou com salto, idade, género feminino, gravidez, sedentarismo, muitas horas na mesma posição (sentada ou em pé), história familiar e fumar regularmente (8).

Os sintomas subjacentes à doença venosa crônica são, por exemplo: dor de pernas ou desconforto, ao final do dia, sensação de pernas cansadas ou pesadas, pernas e tornozelos inchados, depressão e ansiedade, devido principalmente à estética, dormência nas pernas ou comichão (8).

Os sinais que podem indiciar a sua presença são: veias reticulares e telangiectasias, varizes, edema, alterações da pele e úlceras venosas (8).

Consoante os sinais/sintomas determina-se qual o estágio da doença. Conforme a classificação Clínica Etiológica Anatômica Fisiopatológica, C0, corresponde à ausência de sintomas e sinais clínicos (normal), C1, consiste na presença de veias reticulares e telangiectasias, C2, quando surgem varizes (alteração da espessura e da composição da parede venosa), C3, desenvolvimento de edema, C4, ocorrência de alterações dermatológicas (ex: eczema e pigmentação), C5 e C6, aparecimento de úlcera venosa (7).

O principal objetivo do tratamento, em doentes com DVC, consiste na redução dos sintomas (desconforto, dor), na redução da cascata inflamatória, na melhoria das alterações cutâneas, na cicatrização de úlceras e no aumento da qualidade de vida do doente, prevenindo a progressão da doença e possíveis complicações (9).

Medidas não farmacológicas como a elevação das pernas (melhora a velocidade do fluxo microcirculatório, reduz o edema e promove a cicatrização da úlcera), realização de exercícios (flexionar os tornozelos, caminhar durante 2 minutos, quando se permanece muito tempo sentado), cuidado cutâneo (limpeza e uso de emolientes ajuda a manter a barreira cutânea), nutrição adequada, entre outras, são recomendadas, com o intuito de aliviar os sintomas iniciais (9). Além do uso de meias compressivas e de meias elásticas. A compressão aumenta a pressão intersticial, diminui o edema e o calibre de ambas as veias (superficiais e profundas) bem como promove a atividade contrátil dos músculos. Propicia, também, a cicatrização das úlceras venosas (9).

No tratamento da DVC, nos estádios iniciais, a terapêutica farmacológica baseia-se essencialmente na classe dos fármacos venotrópicos (9). A finalidade principal é o tratamento dos sintomas iniciais, como a dor e o edema. Os fármacos venotrópicos naturais principais são: a cumarina, bioflavonoides, a diosmina, derivados da rutina (oxerrutina), a escina e o extrato de *Ruscus*. Os fármacos venotrópicos sintéticos correspondem maioritariamente ao dobesilato de cálcio. Além deste, existem os fármacos não venotrópicos como a pentoxifilina, aspirina e sulodexida (9).

Os bioflavonoides (fração flavonóica purificada micronizada) parecem ter um papel promissor no tratamento da insuficiência venosa crônica e das úlceras venosas, particularmente quando combinadas com a terapêutica compressiva. Além do mais, melhora os sintomas inerentes, o edema da perna, entre outras. Convém acrescentar que os bioflavonoides têm atividade anti-inflamatória, reduzem a ativação endotelial e a adesão leucocitária, aumentam a integridade e a resistência capilar, melhoram o tônus venoso, a qualidade de vida e os sintomas (7,9).

A aspirina e as heparinas de baixo peso molecular apresentam um papel específico em algumas doenças venosas como na trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, ulceração venosa, síndrome pós-trombótica, entre outras (9).

O dobesilato de cálcio é um fármaco venotrópico sintético que aumenta a drenagem linfática e o tônus venoso. Contudo, estudos recentes têm levantado questões sobre a sua eficácia, sendo preciso mais investigações para comprovar o seu benefício (9). Na sua maioria, os efeitos secundários são bem toleráveis, sendo os mais usuais os efeitos gastrointestinais (9).

Em suma, a terapia compressiva constitui o cerne do tratamento, aliando a esta os fármacos venoativos, adjuvantes da terapêutica, minimizando a dor. Os flavonoides, os bioflavonoides e a pentoxifilina, também auxiliam a cicatrização das úlceras (9).

Conclusão: Deste modo, nas fases iniciais da DVC, os farmacêuticos podem ser muito úteis, aconselhando, medidas não farmacológicas e fármacos venoativos, nas situações, em que as abordagens não farmacológicas não são suficientes. É de realçar que os farmacêuticos podem ser a ligação ao serviço nacional de saúde, encaminhando os utentes para o médico, em casos mais avançados/complicados. Além de que podem esclarecer os utentes quanto à sintomatologia/sinais da DVC, à posologia, ao tratamento em si, entre outras.

Com esta pesquisa, compreendi melhor qual o arsenal terapêutico disponível e como posso auxiliar o utente durante o atendimento. De forma, a elucidar os utentes sobre esta patologia, realizei uma proposta de *flyer*, presente no **anexo 1**.

3.3- Pesquisa de uma possível interação entre o bupropiom e o clopidogrel

Contextualização: Durante um atendimento, uma utente questionou se poderia tomar o bupropiom, medicamento novo prescrito pelo médico, uma vez que já tomava clopidogrel. A sua dúvida surgiu após ter lido o folheto informativo (FI) do bupropiom, no qual referia para informar o médico se tomasse clopidogrel, antes da toma do mesmo.

Intervenção: Após a questão, introduzi os dois fármacos no Sifarma, com o intuito de averiguar se havia alguma interação medicamentosa. De seguida, consultei o resumo das características do medicamento (RCM) de cada um (10,11) e o site *drugs.com* (12), para completar a minha pesquisa.

Desenvolvimento: O clopidogrel é um agente plaquetário, cuja sua finalidade consiste na prevenção secundária de eventos aterotrombóticos, após enfarte do miocárdio ou síndrome coronária aguda. A sua ação decorre da ligação irreversível do seu metabolito ativo ao recetor plaquetário P2Y₁₂, o que impede a ligação do difosfato adenosina, a este mesmo recetor, e subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa, inibindo assim a agregação plaquetária. O clopidogrel é extensamente

metabolizado pelo fígado. 85 a 90% do clopidogrel absorvido é convertido pelas carboxiesterases num metabolito inativo (via metabólica principal). O restante é metabolizado em 2-oxo-clopidogrel, e, por sua vez, no seu metabolito ativo, um derivado tiólico do clopidogrel, através de diversas isoformas do citocromo P450 (10,13).

O bupropiom é um inibidor da recaptação da noradrenalina e da dopamina, indicado para o tratamento de episódios depressivos *major* tal como auxiliar no tratamento da cessação tabágica. Este é extensamente metabolizado em três metabolitos ativos, sendo que o principal é o hidroxibupropiom, via CYP2B6, essencialmente. Hidroxibupropiom demonstra mesma afinidade para o transportador da norepinefrina que o bupropiom, no entanto apresenta metade da sua atividade antidepressiva (11,14).

O Sifarma, tal como, o *Drugs.com* (12) reportou uma interação moderada entre estes dois fármacos. A administração concomitante com o clopidogrel pode aumentar as concentrações plasmáticas do bupropiom. Pondera-se que o clopidogrel ao inibir a CYP2B6 impeça que ocorra a hidroxilação do bupropiom, por essa via (12). Assim, o bupropiom não é metabolizado no seu metabolito, hidroxibupropiom, logo diminui o metabolismo do bupropiom. Ainda é desconhecido qual a consequência do aumento dos níveis plasmáticos de bupropiom e da alteração da razão bupropiom/hidroxibupropiona (12).

Assim, o utente deve ter precaução e estar atento a qualquer sintoma que surja. Caso experiencie algum destes sintomas: agitação, ansiedade, tremor, insónia, convulsões, alucinações, falta de concentração, paranoia e confusão (indicativos de toxicidade pelo bupropiom), deve contactar o médico, porque pode necessitar de um ajuste de dose ou alteração da terapêutica. É necessário realizar uma monitorização mais apertada (12).

Conclusão: Em suma, não é recomendado a associação de ambos os fármacos. O utente devia questionar o médico, se era para continuar tendo em conta esta interação. Caso o médico diga que é para continuar, devemos recomendar ao utente que esteja atento algum efeito secundário que apareça, pois pode indiciar toxicidade pelo bupropiom, devendo contactar imediatamente o médico. Deste modo, deverão ser referidos quais os sintomas que deve estar atento.

3.4- Procura de informação acerca das terapêuticas farmacológicas disponíveis perante uma reação alérgica alimentar

Contextualização: A atividade supramencionada ocorreu durante um atendimento, no qual reportaram que a utente era alérgica ao amendoim, pois tinha ingerido sem intenção. Logo que se apercebeu que o molho continha amendoim, forçou o vômito e não chegou a utilizar o auto-injetor de adrenalina. Na altura apresentava-se sem sintomas, afirmando que apenas sentia o coração

acelerado e que tinha tomado um anti-histamínico, posteriormente a vomitar. Acompanhada com um membro da família, recorreu à farmácia, a perguntar se necessitavam de fazer mais alguma ação.

Intervenção: Perante este caso, aconselhei a utente com auxílio da equipa da farmácia. Posteriormente, consultei um artigo “*Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis (15), prevention and management*” e dois sites, cujas entidades são: o *National Health Service* (16) e a *Mayo Clinic* (17), de modo a entender melhor o que se deve fazer nestas situações.

Desenvolvimento: As reações alérgicas alimentares podem ser classificadas em três tipos: reações mediadas pela imunoglobulina E (IgE), não mediadas pela IgE ou mistas (junção de ambas), conforme a sintomatologia presente e o intervalo de tempo que dista a manifestação desta. As que são mediadas pelas IgE caracterizam-se por uma manifestação clínica imediata (16). O sistema imune é estimulado a produzir anticorpos (IgE). Estas são as mais usuais e as que correspondem a um maior risco de se suceder anafilaxia. As não mediadas por IgE ocorrem devido a respostas inflamatórias dirigidas por células T e por outras células do sistema imune. O seu diagnóstico é complicado, já que a sintomatologia inerente demora muito tempo a se desenvolver (16).

Quer nas reações mediadas por IgE quer nas não mediadas os sintomas mais frequentes afetam o sistema cutâneo, gastrointestinal, respiratório e cardiovascular, quer isoladamente ou em associação. Um curto período (inferior a 2 horas) entre a ingestão da comida e o aparecimento dos sintomas, indicia uma reação mediada pela IgE. Por outro lado, se os sintomas surgirem várias horas após a ingestão, sugere uma reação não mediada por IgE (15).

A reação alérgica pode-se manifestar sob a forma de uma reação anafilática (reação severa), esta envolve pelo menos dois sistemas do organismo, sendo definida como uma reação de hipersensibilidade generalizada ou sistémica grave, associada a um elevado risco de vida. Os sinais e sintomas indicativos deste tipo de reação são os seguintes: constrição das vias aéreas, pulso acelerado, hipotensão, dificuldade em respirar, perda de consciência e convulsões (17).

Os sintomas e os sinais, que podem ocorrer aquando uma reação alérgica, encontram-se detalhados na **tabela 2** (15).

A terapia da alergia alimentar depende da gravidade das reações e dos sintomas. Anti-histamínicos como a difenidramina e a cetirizina são recomendados para reações alérgicas ligeiras a moderadas como angioedema, comichão, urticária, entre outros. Os anti-histamínicos bloqueiam os efeitos da histamina, substância responsável pela maioria dos sintomas associados às reações alérgicas (15,16). Os glucocorticoides como a prednisolona e a metilprednisolona devem ser usados como adjuvantes no tratamento de sintomas respiratórios e cutâneos, especialmente em pacientes asmáticos. Estas duas classes de fármacos apenas diminuem os sintomas, no entanto não interrompem a reação alérgica. Em caso de anafilaxia, deve administrar-se adrenalina, isto é, administrar uma injeção intramuscular na zona exterior da coxa (15,16). Esta previne ou reduz o

edema das vias áreas superiores, a hipotensão e o choque anafilático, ou seja, causa o estreitamento dos vasos sanguíneos para aumentar a pressão arterial, e, por outro lado, permite a abertura das vias áreas, aliviando as dificuldades respiratórias. Além de ter efeitos broncodilatadores, inotrópicos (aumento da contratilidade do miocárdio) e cronotrópicos (aumento da frequência cardíaca) (15,16). Deste modo, o mecanismo de ação da adrenalina é o seguinte: estimula os recetores alfa adrenérgicos, provocando vasoconstrição, contrariando a vasodilatação e a permeabilidade vascular que conduzem a uma diminuição da pressão arterial (hipotensão); ao atuar nos recetores beta adrenérgicos dos brônquios, tem uma ação broncodilatadora, que alivia a sintomatologia respiratória (15).

Tabela 2: Sintomas e sinais, após a exposição ao alérgeno

[Adaptado de (15)]

Sistema afetado	Sintomas
Cutâneo (92%)	Urticária, prurido, eritema, angioedema, rubor, inchaço
Respiratório (80%)	Dispneia (falta de ar), pieira (respirar com barulho), rouquidão, comichão na garganta, tosse, dificuldade em respirar, aperto no peito, congestão nasal
Cardiovascular (41%)	Taquicardia, bradicardia, dor no peito, hipotensão, pulso fraco, palpitações
Gastrointestinal (45%)	Vômito, náusea, dor abdominal, diarreia
Cerebral (26%)	Mudanças comportamentais repentinas, irritabilidade, dor de cabeça, confusão, ansiedade

É de realçar que se deve administrar adrenalina imediatamente, em caso de suspeita de uma reação anafilática (15). Em Portugal existe disponível no mercado os seguintes auto-injetores: Epipen e Anapen.

Relativamente ao manuseamento do auto-injetor Epipen, em primeiro lugar, segurar com a mão dominante o auto-injetor, colocando a zona laranja para baixo. De seguida, retirar a tampa de segurança (azul), puxando-a para cima, verticalmente, com a outra mão. Posteriormente, colocar a caneta a 10 cm da zona exterior da coxa, ficando a ponta laranja na direção da perna. Encostar o auto-injetor, fazendo um ângulo de 90°, mantendo esta cerca de três segundos na mesma forma (18). Depois pode retirar e colocar no tubo fornecido, para deitar fora numa farmácia ou no hospital. Deve massajar suavemente a área e ligar para o 112. Até a ambulância chegar deve permanecer deitado com os pés elevados ou sentar-se no caso de na posição anterior tiver dificuldade em respirar. No caso de a pessoa estar inconsciente, deve-se colocá-la de lado na posição de segurança (18).

No caso da Anapen, o modo de administração difere. Neste caso, deve retirar a tampa preta da agulha, extraindo esta. Depois retirar a tampa cinzenta de segurança do botão de disparo. De seguida,

colocar a extremidade com uma abertura (contém a agulha) na zona exterior da coxa e premir no botão de disparo até ouvir um clique (19). Após o clique manter a pressão durante cerca de 10 segundos, podendo posteriormente retirar esta e massajar o local. Observar se o indicador da injeção ficou vermelho, indicativo de injeção completa. Se isto não se verificar é necessário fazer uma nova injeção com um novo auto-injetor. Por fim, encaixar a tampa preta novamente na zona da agulha e realizar o mesmo procedimento referido para o auto-injetor EpiPen (19).

Conclusão: Perante uma reação alérgica, é muito importante conhecer e distinguir os sintomas inerentes a esta, de modo a atuarmos o mais rapidamente possível, pois é crucial agirmos imediatamente. Deste modo, esta atividade permitiu-me compreender melhor a sintomatologia subjacente e as opções terapêuticas disponíveis, bem como a desempenhar um aconselhamento mais seguro, neste âmbito.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular em farmácia hospitalar

No período de março-abril de 2022 realizei o estágio no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), sob orientação da Dr.^a Bárbara Santos, onde tive a oportunidade de integrar a equipa dos serviços farmacêuticos (SF) e compreender qual o papel, valor e realidade de um farmacêutico hospitalar. O estágio decorreu durante 9 semanas, nas quais passei pelos diferentes setores dos SF.

Inicialmente, uma contextualização geral do local onde estagiei. O CHUPorto enquadra o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e, por fim, o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). Encontra-se localizado junto ao Largo Professor Abel Salazar, no centro do Porto.

CHUPorto têm uma vertente clínica e de ensino, estando aliado ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e à faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. A sua principal missão é a prestação de cuidados de saúde à população (20).

Os SF integram os serviços de suporte à prestação de cuidados do CHUPorto. O foco central dos SF está no doente, de modo a melhorar a sua qualidade de vida, através do uso racional do medicamento. Os SF são responsáveis pela gestão do medicamento que compila a seleção, aquisição, armazenamento, produção, informação, monitorização e distribuição dos medicamentos, de forma a garantir que estes têm os resultados pretendidos, bem como asseguram a segurança e a qualidade dos mesmos para o doente.

Os SF estão certificados pela *International Organization for Standardization* pela norma ISO 9001: 2015 e acreditados pelo *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (21).

Os SF localizam-se no piso zero do Edifício Neoclássico, à exceção da Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) que se localiza no Edifício Luís de Carvalho, mas aquando do período de estágio se encontrava em renovação, estando numa instalação provisória (21).

Os SF estão organizados em diversos setores: Armazém dos Produtos Farmacêuticos (APF), Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Produção, Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) e Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), os quais tive a oportunidade de integrar e realizar atividades durante o estágio, como demonstrado na **tabela 3**.

O circuito do medicamento (CdM), sistema informático, permite a comunicação entre enfermeiros, médicos e farmacêuticos no mesmo local. O médico prescreve no CdM os medicamentos que pretende para determinado doente, o farmacêutico, de seguida, analisa a prescrição no CdM e, por fim, após validação, o enfermeiro administra o medicamento.

A equipa é composta por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais, que se encontram sob alçada da diretora técnica dos SF, Dr.^a Patrocínia Rocha (21).

Os farmacêuticos integram diversas comissões técnicas como a Comissão de Farmácia e Terapêutica, a Comissão de Ética para a Saúde, entre outras (21).

2- Cronograma de atividades e sua explicação

Estas nove semanas permitiram entender melhor o que é ser um farmacêutico hospitalar e qual o seu papel. Foi uma experiência enriquecedora, pois percorri pelos diferentes setores farmacêuticos, o que me permitiu ter uma ideia geral do funcionamento e do trabalho inerente a cada um. De seguida, descrevo, de acordo com o que vivenciei, a minha perceção do contributo do farmacêutico em cada um dos setores farmacêuticos e a importância dos mesmos.

DIDDU: Este setor contribui para que haja um melhor tratamento do doente hospitalizado, pois através do CdM temos acesso à prescrição médica e diante desta podemos analisar se está tudo conforme com a patologia, as características fisiopatológicas do doente bem como as características do medicamento. Realçar a importância desta atividade que, por vezes, a prescrição pode não ser a mais adequada para aquele doente, dizendo respeito ao farmacêutico detetar, alertar e evitar um tratamento incorreto. Nesta semana, observei alguns casos de doses incorretas de acordo com o RCM. Exemplificando, num doente com osteomielite foi prescrito a ciprofloxacina injetável (200 mg/100 ml) de 12/12h. Neste caso, a dose máxima recomendada é de 400 mg e o médico tinha colocado 750 mg. Perante esta situação, constatei que os farmacêuticos contribuem para um uso correto do medicamento e para prevenir problemas relacionados com o medicamento (PRM) e, por conseguinte, evitar resultados negativos associado à medicação (RNM).

Tabela 3: Principais tarefas e incumbências desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar

Período de estágio	Setor do SF do CHUPorto	Descrição das atividades realizadas
1-11 março		Apresentação geral dos serviços farmacêuticos e de cada setor dos serviços farmacêuticos do CHUPorto
14-18 março	DIDDU	Observação da Validação das prescrições médicas e da requisição de hemoderivados; Realização sob supervisão da requisição de estupefacientes e psicotrópicos; Observação do esclarecimento de dúvidas (fornecimento de informação passiva) sobre as características do medicamento, o modo de administrar, qual a forma farmacêutica adequada, entre outras.
21-25 março	Estéreis	Observação da validação das prescrições e da elaboração dos rótulos; Observação da preparação de bolsas parentéricas (tricompartimentadas comercializadas, personalizadas e padronizadas) e de injetáveis intravítreos estéreis; Execução do acondicionamento e da rotulagem das bolsas parentéricas e dos injetáveis intravítreos; Realização do controlo de qualidade, o controlo gravimétrico da bolsa preparada; Observação da execução do controlo de qualidade, relativamente ao controlo microbiológico da bolsa preparada (recolha da primeira amostra e da última amostra de cada turno) e da técnica asséptica do operador recolhendo amostras com uma zaragatoa das luvas do operador ou da câmara de fluxo laminar;
	Não estéreis	Observação da elaboração da ficha técnica de preparação e dos rótulos; Observação da preparação de manipulados como cápsulas, pastas, soluções e suspensões; Observação da realização do controlo de qualidade, por exemplo, das cápsulas (uniformidade de massa) e das soluções (cor, pH, aspeto e quantidade);
28-1 abril	UFO	Observação da validação das prescrições médicas, da elaboração da ordem de preparação e do rótulo; Execução do <i>picking</i> dos medicamentos e das soluções de diluição (colocação no tabuleiro para serem preparados); Observação da libertação do lote e da preparação dos medicamentos citotóxicos;
4-8 abril	APF	Aprendizagem da gestão de <i>stocks</i> através de um sistema designado por <i>kanban</i> (ex: pedidos de medicamentos em falta, empréstimos...); Observação da requisição de estupefacientes e hemoderivados.
	UEC	Participação de uma visita de qualificação, de início e de monitorização; Visualização da receção, armazenamento, dispensa e devolução do medicamento experimental (ME); Realização de um treino nas boas práticas clínicas.
11-14 abril	UFA	Realização, sob supervisão, da dispensa de medicamentos de uso hospitalar (domicílio, hospitais, hospital de dia e na farmácia) bem como do agendamento de produtos de nutrição Execução, com auxílio, da validação de prescrições internas e externas Gestão do <i>stock</i> (ex: verificação e requisição de medicamentos em falta)
18-29 abril		Caso Clínico/ Trabalho de Pesquisa

Produção: Este setor engloba os manipulados estéreis e não estéreis. Os medicamentos manipulados têm uma enorme relevância uma vez que permitem uma terapêutica personalizada como, por exemplo a preparação de cápsulas de estiripentol de 150 mg para a pediatria a partir de cápsulas comercializadas de 500 mg. Além disso, possibilitam o preenchimento de nichos não ocupados pela indústria farmacêutica, bem como a redução dos custos hospitalares ao fracionar, por exemplo, medicamentos injetáveis como o ranibizumab. Por estes motivos, os manipulados são muitos importantes e merecem um destaque na atividade farmacêutica.

UFO: Responsável pela validação e preparação de medicamentos citotóxicos para doentes oncológicos (internados ou em hospital de dia). O farmacêutico tem valência nesta área, pois ao realizar a validação da prescrição pode detetar alguns erros relativos à dose, via de administração, frequência. Assim, a verificação da prescrição pelos farmacêuticos previne PRMs, e, por conseguinte, evita o agravamento do quadro clínico do doente e consequências futuras.

UEC: Os ensaios clínicos têm um papel fundamental no desenvolvimento de novas terapêuticas. No âmbito do estágio foi possível conhecer melhor o circuito do ME, bem como as diferentes etapas necessárias para se proceder e acompanhar um ensaio clínico num centro. O farmacêutico é fundamental pois é responsável pelo circuito do medicamento, ou seja, pela receção, pelo armazenamento, pela dispensa e pela devolução do ME. Além disso, determina a *compliance* do doente ao tratamento e encontra-se responsável por toda a informação transmitida ao doente relacionada com o ME.

UFA: Nesta semana, experienciei como se procede à dispensa clínica em meio hospitalar e percebi quais os cuidados a ter em conta no ato de dispensa. Verifiquei que a identificação do doente é fundamental, bem como o registo do lote do medicamento, de modo a permitir a rastreabilidade do mesmo. O farmacêutico, neste âmbito, informa os doentes sobre a terapêutica que estes estão a realizar, como a posologia, a indicação, entre outras; esclarece as dúvidas que possam existir sobre o modo de administração ou sobre outro aspeto do tratamento; deteta erros da medicação, evitando PRMs e verifica a adesão à terapêutica.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1- Elaboração de uma ficha de preparação

Contextualização: Durante a realização do estágio foi proposto um desafio, a elaboração de uma ficha de preparação de um manipulado de gabapentina a 100 mg/ml, para a pediatria. No dia a dia, vários médicos questionam aos SF se é possível fazer um manipulado com determinada substância ativa (SA). Esta procura pelo medicamento manipulado reside em diversos fatores: não haver disponível no mercado a dosagem ou a FF pretendida, não ser rentável para a indústria farmacêutica, e, por fim, para diminuir as despesas hospitalares, fracionando os medicamentos.

Intervenção: Preparação de uma suspensão de gabapentina de 100 mg/ml, facilitando a adesão e a toma do medicamento, uma vez que uma criança, com idade compreendida entre 1 a 12 anos, ainda não tem habilidade para engolir comprimidos, e para esta SA, em concreto, só existe disponível na forma de cápsulas, comprimidos e comprimidos revestidos com película fina (22).

Desenvolvimento: Perante esta proposta, iniciei uma pesquisa bibliográfica (23,24), em primeiro lugar referente à SA, de forma a perceber as suas características físico-químicas como o pH, a solubilidade na água, entre outras. A gabapentina tem um pH à volta dos 7 e a sua solubilidade na água ronda os $4,49 \times 10^3$ mg/l, o que significa que é necessário 1 l de água para dissolver 4 490 mg de gabapentina (23,24).

De seguida, temos de investigar qual é a FF mais adequada para esta situação. Como se trata de uma criança, e para sua maior comodidade e adesão, as formulações líquidas (solução, suspensão) serão as mais adequadas. Assim, tendo em consideração, a solubilidade da SA na água, verificamos que a melhor opção seria preparar uma suspensão, pois utilizando um volume final de 100 ml, não seria possível dissolver 10 000 mg de gabapentina, quantidade necessária para ter uma concentração de 100 mg/ml, como se demonstra abaixo com os cálculos. Como a própria designação diz uma suspensão é uma preparação em que pelo menos uma das SA encontra-se suspensa no veículo, ou seja, não está dissolvida, contrariamente à designação de uma solução (23–25).

Cálculos

$4,49 \times 10^3$ mg de gabapentina-----1 l de água

10 000 mg de gabapentina (qtd necessária para preparar 100 mg/ml)-----x, $x = 2,23 \text{ l} = 2230 \text{ ml}$ de água para dissolver 10 g de gabapentina

Sabendo as características físico-químicas e a dose requerida de SA, bem como a FF, podemos desenvolver a fórmula, acrescentando os excipientes. Na seleção dos excipientes é necessário ter em conta a estabilidade da formulação que pode ser afetada pelos fatores ambientais (luz, humidade, temperatura), pelas características dos excipientes e da SA, pelo pH, entre outras. Outro ponto em consideração são as características dos pacientes, ou seja, as suas patologias, alergias e intolerâncias (25,26).

Para preparar uma suspensão, normalmente é necessário um veículo, onde a SA encontra-se em suspensão, um agente suspensor e um agente molhante, que diminui a tensão superficial, permitindo o líquido “molhar” a partícula, evitando fenómenos de floculação. Os excipientes referidos, anteriormente, são os mais característicos, depois, também, pode conter outros como aromatizantes, antioxidantes, corretores de pH, edulcorantes e conservantes (25,26).

Consultando várias fontes bibliográficas como o *Handbook of Extemporaneous Preparation* (27), optei pelos seguintes excipientes: metilcelulose a 1%, xarope simples, ácido benzoico a 0,1% e por

fim aroma de morango. Metilcelulose como agente suspensor. Xarope simples como veículo. Metilparabeno para manter as características iniciais da formulação por um período longo, bem como impedir o crescimento microbiológico (fungos, bactérias). Aroma de morango de forma a melhorar/mascarar o sabor tal como facilitar a administração nesta faixa etária (25–27).

Neste caso optei por uma solução de metilcelulose a 1% uma vez que esta apresenta a concentração mais adequada para uma suspensão, que deve estar entre 1% e 2% bem como é a selecionada pelo *Handbook of Extemporaneous Preparation* (27).

De referir que o metilparabeno deve estar presente numa concentração de 0,01 a 0,2% numa suspensão, e que exerce a sua ação de conservante a pH 4-8, logo pH compatível com a SA. Este é um dado importante porque assim sabemos que exercerá a ação pretendida (26–28).

A solução de metilcelulose a 1% tem um pH compreendido entre 5,5-8, também compatível com o da SA. Este ponto, pH, é muito importante para assegurar a estabilidade da suspensão tal como assegurar a atividade dos excipientes. Em suma, é preciso conhecer o pH da SA e dos excipientes para a garantir a qualidade da formulação que estamos a preparar (26–28).

O xarope simples contém sacarose e água purificada, normalmente, e devido a ter uma viscosidade aceitável e um sabor adocicado, não se necessita de adicionar agentes molhantes e edulcorantes à suspensão (26).

Após a seleção dos excipientes, foi iniciada a elaboração da ficha de preparação, que se encontra no **anexo 2**.

No decorrer da elaboração da ficha de preparação reparei que era preciso ter em consideração vários aspetos. Inicialmente, na parte correspondente à técnica operatória, a solubilidade do metilparabeno, já que este é pouco solúvel em água. Deste modo, não conseguimos dissolvê-lo, sem ação do calor, na formulação pelo que podemos optar por usar o metilparabeno na forma de sal (com sódio ou potássio), já que, na forma de sal é solúvel na água ou, então, utilizar uma solução de metilcelulose a 1%, que contenha já o conservante (28).

Outro ponto, relativamente ao controlo de qualidade de acordo com a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho (3), deve efetuar-se os seguintes ensaios nas suspensões: características organoléticas (cor, aspeto), pH e a medição do volume, no fim. O pH da formulação resultou da leitura e posteriormente junção da informação de diferentes artigos como de um artigo cujo título é *Determinacion del pH como critério de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas* (29).

A Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho (3) estipula, também, quais as informações que devem constar obrigatoriamente no rótulo do medicamento manipulado (3).

Por fim, relativamente ao prazo de utilização vai de encontro ao que está presente no *Handbook of Extemporaneous Preparation* (27), no qual refere que se utilizarmos um conservante o prazo de utilização pode ser estendido a 30 dias. Realça que apesar de a formulação conter xarope simples na sua constituição, este não tem ação de conservante nesta concentração (27).

Conclusão: Em suma, com esta tarefa pode colocar-se em prática alguns conceitos lecionados nas cadeiras de tecnologia farmacêutica, bem como revê-los. Além disso, compreendi melhor quais os aspetos a ter em conta para elaborar uma ficha de preparação, tal como para desenvolver uma formulação. Entendi melhor a relevância do farmacêutico neste âmbito e o cuidado necessário a ter para, no final, o medicamento manipulado ter eficácia, qualidade e segurança. Para iniciar a formulação de um novo medicamento manipulado (que até há data ainda não tenha sido realizado naquele local), devemos procurar em fontes bibliográficas se existe já alguma formulação e se adequa às nossas condições, quer em termos da fisiopatologia do doente, dos excipientes e materiais disponíveis, preferências do doente, entre outras. Os medicamentos manipulados são uma forma de colmatar falhas que os medicamentos disponíveis do mercado não conseguem dar resposta.

3.2- Validação de prescrições médicas de bolsas parentéricas

Contextualização: Quando estava no setor da produção, surgiu uma prescrição alusiva a uma bolsa parentérica, correspondente a uma criança de X kg, que não estava correta. Verificou-se que nesta faltava a quantidade de glucose, que constava nas prescrições anteriores e, além disso, a dose de potássio estava muito elevada.

Intervenção: Com esta situação, em primeiro lugar, verificou-se qual era a dose máxima aconselhada de potássio. Constatou-se que a dose recomendada ronda entre 1 a 4 mEq/kg/dia, dependendo das fontes bibliográficas (30,31), como se pode observar na **tabela 4**.

Tabela 4: Dose recomendada destes eletrólitos para a população pediátrica

Eletrólito (mEq/kg/d)	Pediatria (A.S.P.E.N) (30)	Pediatria (ESPGHAN, ESPEN e ESPR) (31)
K	2-4	1-3

Abreviaturas: A.S.P.E.N: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPR: European Society for Paediatric Research

O médico tinha prescrito 8 mEq/kg/dia. Deste modo, aferimos que a dose se encontra muito acima do recomendado pelas fontes bibliográficas (30,31).

Após esta análise, a farmacêutica contactou o médico a informar acerca da dose incorreta de potássio e a questionar se era pretendido a bolsa não conter glucose.

Desenvolvimento: Se não tivesse ocorrido esta deteção por parte do farmacêutico, e, por conseguinte, a bolsa parentérica fosse preparada tal e qual a primeira prescrição, poderia ter acarretado

consequências muito graves para o doente, pois ocorreria um excesso de potássio no organismo, fenómeno que se designa por hipercalemia. Este aumento poderia conduzir a falha respiratória, a alterações no eletrocardiograma, a cansaço, alterações musculares, entre outras (32,33).

Relativamente à falta de glucose na bolsa parentérica, esta é utilizada, principalmente, como fonte calórica, principalmente. Recorrendo às *guidelines* (34) verificamos que o aporte energético deve provir 40 a 60% da glucose. Assim, não iríamos suprir as necessidades energéticas do doente, o que poderia levar a um desequilíbrio da homeostasia de glucose no organismo, uma vez que esta é utilizada por todas as células, sendo fonte energética fundamental para o cérebro, medula renal e eritrócitos (34).

Conclusão: Constatamos, assim, com este exemplo, a importância do farmacêutico hospitalar bem como da validação da prescrição. Deste modo, prevenimos complicações futuras no quadro clínico do doente.

3.3- Estudo da interação medicamentosa entre a selegilina, a venlafaxina e o tramadol

Contextualização: Na terceira semana no estágio curricular hospitalar integrei o serviço farmacêutico DDDU. No decorrer desta semana surgiu um caso muito interessante, após a introdução de um novo fármaco na terapêutica diária de um doente hospitalizado no CHUPorto.

Intervenção: No decurso das validações das prescrições médicas, o CdM, alertou para duas interações *major*, aquando da inserção de um fármaco na terapêutica. Essas interações correspondiam aos seguintes fármacos: selegilina/venlafaxina e selegilina/tramadol. Perante esta situação, propuseram que averiguasse essas mesmas interações, e, posteriormente, estudasse-as. Assim, consultei o *up to date, drugs.com* (35) e o *medscape* (36) para verificar a ocorrência de interação.

Desenvolvimento: Em primeiro lugar, averigui qual a classe que pertenciam, e, de seguida, os seus mecanismos de ação. A selegilina é um inibidor da monoamina oxidase (MAO), a venlafaxina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e de noradrenalina e o tramadol é um agonista dos recetores opioides μ tal como um inibidor da recaptção de serotonina e de noradrenalina (37,38).

A venlafaxina e o tramadol inibem a recaptção de ambos neurotransmissores (noradrenalina e serotonina), nos neurónios pré-sinápticos. Isto faz com que os neurotransmissores permaneçam durante mais tempo na fenda sináptica, aumentando, assim a estimulação dos recetores pós-sinápticos (38,39).

Relativamente à selegilina, que é um inibidor irreversível da MAO, enzima que cataboliza a noradrenalina, a serotonina e a dopamina. Deste modo, o bloqueio desta enzima previne a recaptção destes neurotransmissores no SNC, o que, por conseguinte, leva a um acréscimo dos níveis destas

monoaminas, na fenda sináptica. Ainda, em baixas doses, esta apresenta uma ação seletiva para a MAO B (37).

Conforme o *up to date*, *medscape* (36) e *drugs.com* (35) existe uma interação *major* entre a selegilina/venlafaxina e entre a selegilina/tramadol, sendo, assim, a junção destes fármacos contraindicada (35,36).

Ambas as combinações aumentam os níveis de serotonina no organismo. A selegilina pode conduzir a uma exacerbação do efeito serotoninérgico dos inibidores de recaptação de serotonina e de noradrenalina, o que pode culminar no desenvolvimento da síndrome serotoninérgica (35,36).

Sendo assim, os inibidores da MAO, impedem o metabolismo da serotonina, podendo assim potenciar a atividade de alguns fármacos como os inibidores da recaptação de serotonina (venlafaxina, tramadol), agonistas dos recetores serotoninérgicos, maior parte dos antidepressivos, entre outros. Logo, existe um efeito aditivo resultante da redução do metabolismo da serotonina. De realçar que a associação tramadol/ selegilina apresenta também, um risco acrescido de convulsões devido à diminuição do limiar convulsivo (35).

O desfecho pode ser a síndrome serotoninérgica, condição rara, mas que pode ser fatal. Pondera-se que esta ocorra devido a uma hiperestimulação dos recetores serotoninérgicos 1A e 2A (5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}), pós-sinápticos, quer no Sistema Nervoso central (SNC) quer no Sistema Nervoso Periférico (SNP), como representado na **figura 1** (40). Os sintomas desta patologia são diversos, apresentando gravidade variável. A sintomatologia pode ser a seguinte: mudanças de humor (incluem irritabilidade, alteração da consciência, confusão, alucinações e coma), taquicardia, hipertermia, diaforese, calafrios, anormalidades neuromusculares (das quais tremor, rigidez e ataxia-falta de coordenação dos movimentos das diferentes partes do corpo) e sintomas gastrointestinais (como náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais) (35).

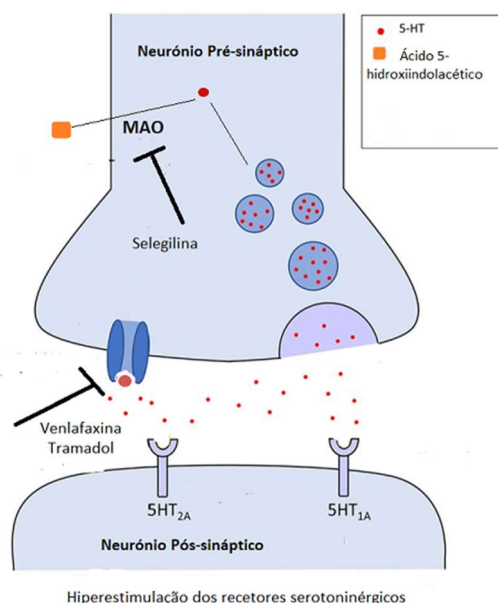


Figura 1: Mecanismo que conduz à síndrome serotoninérgica.

[Adaptado de: (119)]

Conclusão: Após a conclusão da pesquisa escreveu-se uma observação ao médico, na qual constava a justificativa pela qual o medicamento não tinha sido entregue e aprovado (interação *major*).

Com esta tarefa, presenciei a importância da validação das prescrições médicas, uma vez que estas podem não ser as mais adequadas, para aquele doente. Assim, esta dupla verificação permite minimizar os erros, evitando consequências e complicações na saúde dos doentes.

3.4- Caso clínico proposto acerca da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa

Contextualização: No final do estágio hospitalar propuseram a análise de um caso clínico, em colaboração com três colegas estagiárias. Esse caso consistia numa doente, do sexo feminino, diagnosticada com doença de Crohn ileal e pancolite. Constatamos que a sua medicação tinha sido alterada ao longo dos anos. Inicialmente, começou pelo infliximab, em combinação com a azatioprina, terapêutica que posteriormente foi suspensa devido ao desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab. De seguida, a seleção da terapêutica recaiu no metotrexato e no adalimumab, sendo que o metotrexato foi suspenso em 2021, uma vez que a doente estava com leucopenia, passando a administrar somente o adalimumab. Atualmente, a sua medicação habitual consistia no adalimumab, no maltofer e no ácido fólico. Nesta análise, pretendia-se que incidíssemos sobre a fisiopatologia, epidemiologia e opções terapêuticas da doença de Crohn (DC) e da Colite ulcerosa (CU). No arsenal terapêutico, referiram para abordarmos mais detalhadamente o ustecinumab.

Intervenção: Posto esta situação, decidimos dividir o trabalho entre nós, juntando e discutindo toda a informação adquirida no final. Desta forma, foi-me atribuído a explanação da epidemiologia e das *guidelines* disponíveis, de ambas as patologias (DC e CU).

Desenvolvimento: Assim, principiei por procurar artigos sobre a epidemiologia destas patologias, quer na base de dados *Pubmed*, quer no *Medscape* (41–46).

Deste modo, verifiquei que a doença inflamatória intestinal ocorre maioritariamente nos países industrializados integrados nas seguintes regiões do mundo: Europa, América do Norte e Austrália. Atualmente, tem surgido um aumento dos casos, no sudeste asiático e no médio oriente. Na América do Sul e em África a incidência continua a ser muito baixa (41). Cerca de 3,9 milhões de mulheres e perto de 3 milhões de homens estão diagnosticados com esta doença, no ano de 2017. Desde 1990 até 2017, o número de casos aumentou exponencialmente passando de 3,7 milhões de pessoas para cerca de 6,8 milhões de pessoas detetadas com esta doença (42).

A DC é mais predominante no mundo industrializado como na América do Norte e na Europa Ocidental. Tem vindo a aumentar nos países em desenvolvimento. Relativamente à Europa existe um gradiente Norte-Sul e Oeste-Este, ou seja, há mais casos reportados no norte e oeste da Europa

(43). Exemplificando, no norte e sul da Europa, aproximadamente 6,3 por cada 100 000 habitantes e 3,6 por cada 100 000 habitantes tem DC, respetivamente (44).

O primeiro pico surge entre os 15 e os 30 anos, enquanto o segundo pico ocorre principalmente em mulheres, com idades compreendidas entre os 60 e os 70 anos (43,45).

A incidência da DC é maior no sexo feminino relativamente ao sexo masculino. Em contrapartida, nas faixas etárias pediátricas verifica-se maior relevo no sexo masculino (43,45).

São reportados mais casos em pessoas de raça branca comparativamente com pessoas de raça negra (43,45).

No que diz respeito à epidemiologia da CU, esta costuma surgir entre os 20 e 30 anos ou entre os 60 e 70 anos (46). Quanto à distribuição entre os géneros é equitativa, sendo que a partir dos 45 anos pode haver uma ligeira tendência para surgir no sexo masculino (44), e é mais predominante nos países industrializados (46).

A CU ocorre mais frequentemente em pessoas de raça branca, sendo que existe uma maior incidência cerca de 2 a 4 vezes maior nas comunidades judaicas “Ashkenazi” (46).

Terminando a minha pesquisa sobre a epidemiologia, consultei diversas *guidelines* (47,48) e artigos científicos (49–52), com o intuito de entender qual o objetivo do tratamento e qual a sequência recomendada, ou seja, quais as terapêuticas recomendadas como primeira linha e segunda linha de tratamento.

De acordo com a informação recolhida, verifiquei que o objetivo do tratamento da DC consiste no controlo dos sintomas, na indução da remissão, na minimização dos efeitos sistémicos, bem como na redução das hospitalizações. Assim, primeiro, pretende-se induzir a remissão e, posteriormente, manter a sua manutenção (47).

Conforme a *guideline* da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (47), a budesonida (glucocorticoide sintético) é efetiva na remissão da indução dos doentes com patologia leve ou moderada. Em contrapartida, na DC moderada a severa, opta-se pelos corticosteroides orais, maioritariamente, mas tem de se ter em consideração os efeitos secundários inerentes a esta classe de fármacos. Refere, também, que a terapêutica somente com tiopurinas (azatiopurina e o 6-mercaptopurina) não é efetiva na indução da remissão. Assim, caso se selecione esta terapêutica aconselha-se a utilização concomitante com corticosteroides orais (47).

Se não obtivermos a resposta pretendida com a terapêutica convencional (corticosteroides e/ou imunossuppressores) ou no caso de o doente ser intolerante, recomenda-se o uso da terapêutica biológica, anticorpos monoclonais que incluem os inibidores do fator de necrose tumoral alfa -TNF- α (infliximab, adalimumab), o ustecinumab e o vedolizumab. A seleção destes depende das características e preferências do doente, do custo, da disponibilidade, dos efeitos secundários, da via de administração, entre outros. Em primeiro lugar, recomenda-se a seleção dos inibidores do TNF- α . É de realçar que, a combinação dos anti TNF- α com os imunomoduladores é mais efetiva que o

uso apenas do anti TNF- α (ex: infliximab com azatioprina). Por fim, se esta terapêutica falhar, o ustecinumab ou o vedolizumab são os mais indicados (47,49–51).

Os imunossuppressores e os agentes biológicos são os mais efetivos para manter a remissão nos doentes com patologia moderada a severa. Recomenda-se a continuação do mesmo agente biológico, utilizado na fase de indução, inclusive a combinação terapêutica anti-TNF-tiopurinas pode ser mantida nesta fase (47,49–51).

Os aminosalicilatos e os corticosteroides não são recomendados devido ao risco de reações adversas graves. No caso dos doentes, que na fase de indução da remissão utilizaram corticosteroides, deve modificar-se para os imunossuppressores (tiopurinas ou o metotrexato) (47,49–51).

Por fim, a finalidade da terapêutica da CU consta no controlo da inflamação da mucosa intestinal, e, consequentemente, na melhoria dos sintomas e da qualidade de vida do doente (53).

Na indução da remissão, no caso de doença leve a moderada recomenda-se a utilização dos aminosalicilatos, quer tópica quer oral. Outra possibilidade é o uso de corticosteroides tópicos. Nesta situação, não se aconselha a utilização, em monoterapia, das tiopurinas (48,52).

Se estivermos perante um doente com patologia moderada a severa, recomenda-se o uso de prednisolona oral. Se esta não funcionar, aconselha-se a utilização de inibidores TNF- α . Caso esta tenha uma resposta inadequada, deve optar-se pelo vedolizumab, pelo tofacitinib ou pelo ustecinumab (48,52).

Para a manutenção da remissão, recomenda-se o uso de aminosalicilatos orais/tópicos. Os doentes que iniciaram com corticosteroides, nesta fase devem passar para as tiopurinas. Quanto à doença moderada a severa, aconselha-se a continuidade do anti TNF- α , de preferência o selecionado na fase de indução. Por último, se o doente iniciar a terapêutica com vedolizumab, tofacitinib ou ustecinumab deve manter (48,52).

Conclusão: A DC tal como a CU tem vindo a aumentar. As opções terapêuticas contêm, essencialmente quatro classes, as quais são: os aminossalicilatos (como a sulfasalazina), os corticosteroides (inclui a prednisolona), os imunomoduladores (como o metotrexato e azatioprina) e a terapêutica biológica (por exemplo, o anti TNF- α).

Com este trabalho, tive a oportunidade de entender melhor a fisiopatologia da DC e da CU, bem como perceber quais são os tratamentos de primeira linha e segunda linha. De modo a conciliar a informação obtida e de facilitar a apresentação do conteúdo recolhido, elaboramos um *powerpoint*, que consta no **anexo 3**.

Parte II- Temas de desenvolvimento

1- Tema de desenvolvimento I

Citisina, vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina, terapêuticas farmacológicas para a cessação tabágica

1.1- Introdução

O consumo de tabaco é considerado um problema atual de Saúde Pública, em que os farmacêuticos podem desempenhar um papel fundamental, quer na educação dos doentes quer no apoio motivacional para abandonar este hábito e, desta forma, contribuir de modo significativo para a melhoria da qualidade de vida dos fumadores (54).

Segundo o relatório do Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo de 2020 (55), o consumo de tabaco tem vindo a diminuir na população portuguesa. De acordo com este relatório, em 2019, cerca de 16,8% da população residente em Portugal, com idade igual ou superior a 15 anos era fumadora, 14% da qual fumadora diária (55). Entre os países da União Europeia, Portugal encontra-se bem posicionado (abaixo da média europeia), sendo um dos países com menos fumadores, conforme os dados obtidos pelo *Eurostat* (56), no ano de 2019 (56).

Embora o seu decrescimento, estima-se que o tabagismo contribui, cada ano, para mais de 6 milhões de mortes prematuras, pelo mundo, sendo um dos principais responsáveis pelo surgimento de certas patologias, das quais cancro do pulmão e doença pulmonar obstrutiva crónica (54,57).

O *Institute for Health Metrics and Evaluation* (58) divulgou um relatório em que 11,7% dos óbitos ocorridos em Portugal, em 2019, estavam relacionados com o consumo de tabaco (58).

Como é um produto altamente aditivo, principalmente devido à nicotina, maior parte das tentativas para deixar de fumar fracassam (54).

A adição, inerente ao tabaco, está associada com a ingestão contínua de nicotina, conduzindo a uma estimulação dos recetores colinérgicos nicotínicos, que por sua vez, promovem a libertação de dopamina e outros neurotransmissores no núcleo accumbens, na área tegmental ventral e no córtex pré-frontal (59).

Na ausência de nicotina, os níveis de dopamina decrescem, o que resulta no surgimento dos sintomas de abstinência. Assim, o fumador presencia experiências desagradáveis, o que, por conseguinte, conduz à retoma do hábito (recidiva). Ao fumar, a nicotina inalada, alcança rapidamente concentrações altas no cérebro, estimulando a libertação de dopamina, que, por sua vez, origina sensações agradáveis, revertendo rapidamente a sintomatologia negativa (60).

Embora seja um processo complicado, a cessação tabágica, acarreta benefícios explícitos para a saúde a médio e longo prazo, diminuindo o risco de morbilidade e mortalidade. Inicialmente, para

obter um resultado positivo é essencial que o fumador esteja motivado, uma vez que assim existe maior probabilidade de sucesso (61).

Em Portugal, através de dados coletados do IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral (62), verificou-se que no período de 2016/17, 17,5 % da população residente relatou que tinha deixado de fumar (62).

De forma a auxiliar a cessação tabágica, existem abordagens farmacológicas e não farmacológicas. As intervenções não farmacológicas baseiam-se, essencialmente, no aconselhamento e apoio motivacional, que podem ser interligadas com a terapêutica farmacológica. Desta última, todos os doentes podem beneficiar, principalmente os fumadores, que sentem urgência de fumar (30 min a 1 hora), aquando do acordar, ou consomem mais de 10 cigarros por dia (61).

Até 2021, como primeira linha farmacológica, havia a terapêutica de substituição de nicotina (TSN), a vareniclina e o bupropiom, cuja finalidade é reduzir os sintomas de abstinência, e por sua vez, tornar o abandono do tabaco mais fácil. A junção da TSN com a vareniclina também constava como uma opção de primeira linha, no entanto, esta associação aumenta a probabilidade de efeitos adversos (63). Em relação, a estas três terapêuticas, realizou-se um ensaio controlado, aleatorizado e duplo cego, com cerca de 8 144 fumadores, cuja finalidade era comparar estas três terapêuticas entre si e com o placebo (grupo controlo), em termos de taxas de abstinência e de eventos adversos, particularmente, a nível neuropsiquiátrico. Demonstrou-se que a vareniclina proporcionava uma maior taxa de abstinência face à TSN e ao bupropiom. Contudo, verificou-se que todas apresentavam eficácia relativamente ao placebo (64).

Passando a uma elucidação breve de cada opção terapêutica acima mencionada. A nicotina é um alcaloide, proveniente da planta do tabaco (*Nicotiniana tabacum*) e encontra-se comercializada em diferentes formas farmacêuticas como gomas, sistemas transdérmicos, comprimidos para chupar, solução para pulverização bucal, pastilhas, entre outras (65). Os adesivos transdérmicos (ação prolongada) aliviam os sintomas de abstinência por 24 horas, em contraste com as gomas (ação curta), que controlam picos pontuais (sintomas de abstinência), que surgem na ausência de nicotina (63).

A vareniclina foi aprovado em 2006, como tratamento de primeira linha na cessação tabágica, pela *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), cuja designação comercial é Champix.(65) Contudo, em 2021, a vareniclina foi retirada do mercado, na altura, devido à deteção da presença de uma impureza (nitrosamina), acima da dose diária recomendada. Desde então, não voltou a ser reintroduzida no mercado (66). Esta impureza encontra-se classificada como provável carcinogénico humano, assim pode aumentar o risco de cancro, no caso de exposição superior aos limites de ingestão aceitáveis, por longos períodos (67).

O bupropiom, inicialmente, foi comercializado como antidepressivo, tendo sido, depois, aprovado, em 1997, como primeira linha, no âmbito da cessação tabágica, com a designação comercial de Zyban. O seu mecanismo de ação difere dos anteriores, pois é um inibidor da recaptação

de noradrenalina e dopamina e um antagonista não seletivo dos recetores colinérgicos nicotínicos. Um doente com histórico de depressão pode ter maior benefício com esta terapêutica (65).

Em 2022, em Portugal, foi aprovado um novo medicamento, para a cessação tabágica, a citisiniclina, também designada por citisina. Este composto é um alcaloide encontrado nos membros da família *Leguminosae* como a *Cytisus laburnum* (68).

A citisina tal como a vareniclina tem uma estrutura semelhante à nicotina (**figura 2**), e, ambas atuam como agonistas parciais dos recetores colinérgicos nicotínicos (69). Estas ligam-se com alta afinidade ao subtipo $\alpha 4\beta 2$ dos recetores colinérgicos nicotínicos, que é fundamental para o efeito de recompensa da nicotina (68).

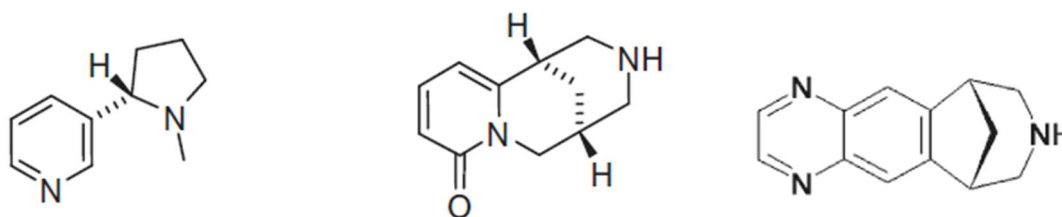


Figura 2: Estrutura química da nicotina, citisina e vareniclina, por esta ordem.

[Adaptado de (60)]

Em relação à citisina, apesar de termos relatos da sua utilização durante vários anos para esta problemática, em alguns países da Europa Central e Este, nomeadamente na Polónia, até ao presente ano, não foi ainda aprovada pela FDA, EMA e *UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (69). Uma das razões corresponde às poucas publicações e alguma incerteza sobre a sua eficácia e segurança. Deste modo, ainda não se encontra contemplada nas *guidelines* (63).

Com este projeto, pretende-se comparar a citisina, terapêutica recentemente introduzida em Portugal, com as já existentes, nomeadamente, vareniclina e TSN. Esta comparação assenta nos seguintes parâmetros: mecanismo de ação, regime terapêutico, eficácia da terapêutica, reações adversas e acesso ao público. Além disso, pretende-se explorar como é que o farmacêutico pode contribuir, como agente de saúde pública, neste âmbito.

1.2- Metodologia

Inicialmente, literatura científica foi pesquisada, desde revisões, meta-análises a ensaios clínicos, em diversas bases de dados como *Elsevier*, *PubMed*, *Medscape*, *Wiley Online Libray*, *Scopus*, *Springer*, de forma a recolher artigos científicos relevantes sobre esta temática. Esta pesquisa incidiu, particularmente, em artigos científicos publicados entre 2017 e 2022. Esta pesquisa foi consolidada, consultando a lista de referências de cada artigo, com o fim de completar a informação obtida, nestes mesmos. Por outro lado, foi obtida informação sobre estes fármacos nas autoridades reguladoras do medicamento, EMA e Infarmed (67,70–73).

Os termos utilizados como palavras-chaves, para auxiliar a investigação foram: *cytisine*, *varenicline*, *nicotine receptor partial agonist*, *nicotine replacement therapy*, *nicotine*, *treatment outcome* e *smoking cessation*. No final da pesquisa obtive, no total, 82 artigos, focando somente em 12 artigos (54,57,59,60,64,65,68,69,74–76), uma vez que incidiam nos conteúdos que pretendia: mecanismo de ação, regime terapêutico, eficácia terapêutica e eventos adversos. Além disso, alguns artigos tinham o fator comparador citisina versus vareniclina e citisina versus TSN (68,69,74,75).

1.3- Resultados

1.3.1- Mecanismo de ação:

A nicotina é um agonista total dos recetores $\alpha 4\beta 2$, enquanto a citisina e a vareniclina são agonistas parciais, tendo uma atividade intrínseca menor que a nicotina. Isto é, não conseguem atingir a mesma resposta que a nicotina, ao ativar o recetor (são menos eficientes) (65).

Considera-se que os agonistas parciais (citisina e vareniclina) reduzem o efeito de recompensa da nicotina, tal como atenuam os sintomas de abstinência inerentes à cessação tabágica (68). Assim, tornam os cigarros menos satisfatórios, no caso de ocorrer uma recaída (54), e diminuem o desejo e a sintomatologia inerente na abstinência de nicotina, ao ativar os recetores colinérgicos nicotínicos, principalmente do subtipo $\alpha 4\beta 2$, mimetizando, assim, a nicotina (atividade agonista) (60,65). Por fim, reduzem os efeitos da mesma, ao impedir que esta se ligue ao recetor, já que têm maior afinidade para estes, reduzindo, assim, o risco de recaída (“atividade antagonista”). Em suma, tem atividade agonista, na ausência de nicotina, e, pelo contrário, “atividade antagonista” na sua presença (60,65).

Clarificando, o agonismo resulta da ativação e dessensibilização dos recetores. O “antagonismo” corresponde à competição, destes fármacos, com a nicotina inalada, para o mesmo local de ligação, o que diminui a ocupação dos recetores pela nicotina (65). Contudo, a dessensibilização dos recetores, também, pode contribuir para reduzir o efeito da nicotina durante uma recaída, já que os recetores estão ocupados pelo agonista, não estando disponíveis para se ligar à nicotina inalada, conduzindo a um nível de recompensa menor, aquando do ato de fumar (65).

Realizou-se um ensaio com recetores humanos $\alpha 4\beta 2$, expressos em oócitos de *Xenopus*, verificando que bastava uma breve aplicação de citisina para ocorrer a ativação dos mesmos. Além disso, concluiu-se que a concentração de citisina necessária para causar dessensibilização destes era menor que a precisa para ativá-los (59).

De realçar, que a vareniclina e a citisina são agonistas com características antagonistas, uma vez que competem com a nicotina, no entanto, não são considerados verdadeiras antagonistas, pois não

se enquadram na designação, já que esta refere que estes são desprovidos de qualquer atividade agonista, como se observa na **figura 3** (65).

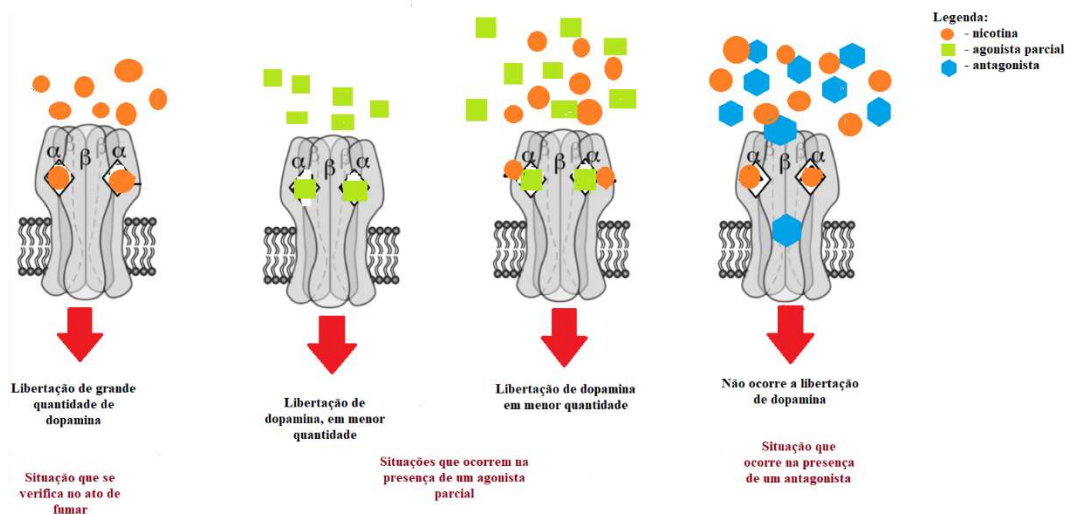


Figura 3: Esquema da estimulação da liberação de dopamina, pela nicotina, agonista parcial e antagonista.

[Adaptado de: (65)]

Quando a nicotina é administrada concomitantemente com citisina ou vareniclina, o seu efeito é bloqueado cerca de 30% e 34%, pelas mesmas, respetivamente (59). Outro ensaio demonstrou que a vareniclina consegue reduzir a ocupação do recetor pela nicotina cerca de 60%, em contraste, com a citisina que apenas diminui a disponibilidade do recetor para a nicotina cerca de 10%. A citisina não consegue penetrar a barreira hematoencefálica, nas mesmas concentrações que a vareniclina, podendo ser uma das razões para ter menor “atividade antagonista” (65).

Relativamente à afinidade destas duas moléculas, ao subtipo $\alpha 4 \beta 2$, verifica-se que a da citisina ($K_i=1,65$ nM) é aproximadamente 7 vezes maior que a da nicotina ($K_i=16,1$ nM), embora seja 5 vezes inferior à da vareniclina ($K_i=0,28$ nM) (59,65).

É de realçar que para além do subtipo $\alpha 4 \beta 2$, existem outros que contribuem para a ação da nicotina, como os $\alpha 6 \beta 2$, que modulam a liberação da dopamina. Como os agonistas parciais, também têm alta afinidade para estes recetores, podem ter um papel importante na ação destes compostos (65).

1.3.2- Posologia

O tratamento com citisina dura 25 dias, sendo que está recomendado que os indivíduos deixem de fumar ao quinto dia. O regime terapêutico estabelecido é o seguinte: nos primeiros 3 dias tomar 1 comprimido a cada 2 horas (perfaz um total de 6 comprimidos, no máximo), de seguida, até ao décimo segundo dia, espaçar as tomas de 2,5 em 2,5 horas (no final do dia, deve ter tomado 5 comprimidos). Depois passa a 4 comprimidos, intercalados de 3 em 3 horas até ao décimo sexto dia,

e, posteriormente, a 3 comprimidos, até ao vigésimo dia (de 5 em 5 horas). Finaliza com a toma de 2 comprimidos (espaçados de 6 em 6 horas) (59).

Relativamente à TSN, a dose inicial é baseada da quantidade de cigarros consumidos por dia bem como do valor obtido pelo teste de *Fagerström*. De seguida, a dose vai sendo reduzida, ao longo do tempo. A duração recomendada do tratamento é entre 2 a 3 meses (63).

Em relação aos sistemas e adesivos transdérmicos de 16 horas, se o fumador tiver um nível alto de dependência, deve aplicar o de 25 mg/16 horas, pelo contrário, deve colocar o de 15mg/16 horas, durante 8 semanas. Posteriormente, inicia-se o desmame gradual, passando para a dose inferior, a cada 2 semanas (do 25 mg/16 horas, para o de 15 mg/16 horas e, por conseguinte, para o de 10 mg/16horas), perfazendo 4 semanas. Deve colocar de manhã, e, depois, retirar à noite, tendo o cuidado de alternar a zona onde se aplica para evitar irritações cutâneas (63).

O regime posológico, no caso das gomas, depende da necessidade de fumar o primeiro cigarro do dia e do grau de dependência do fumador, obtido de acordo com o teste de *Fagerström*. O esquema deve ser o seguinte: gomas de 4 mg, se fuma o primeiro cigarro logo quando acorda (cerca de 30 min), se fuma mais de 20 cigarros por dia ou se tem um resultado superior 5 no teste referido acima; 2 mg se verificar o oposto do mencionado para a utilização das gomas de 4 mg. Ao longo do dia, deve mastigar a cada duas horas ou quando surja urgência. Nas primeiras 6 semanas pode tomar no máximo 24, depois deve ir reduzindo até ao final do tratamento, já que se deve fazer um desmame gradual (63).

Quanto aos adesivos e sistemas transdérmicos de 24 horas, se o indivíduo fumar mais de 20 cigarros por dia, deve aplicar o de 21 mg/dia, pelo contrário, se fumar uma quantidade inferior a 20 cigarros ou ter uma pontuação inferior ou igual a 5 no teste de *Fagerström*, deve colocar o de 14mg/dia. Em cada dia, de manhã, deve trocar o adesivo ou sistema transdérmico, alternando a zona onde aplica para prevenir irritação cutânea. Se durante a noite tiver os seguintes efeitos secundários: insónia ou sonhos vívidos aconselha-se a remoção deste, quando for dormir (63). Quando se opta por retirar durante a noite, demora cerca de meia hora a três horas a repor os níveis adequados de nicotina, por isso, se ao acordar manifestar sintomas de abstinência, os indivíduos devem usar as gomas para mastigar. Tal como os sistemas e adesivos transdérmico de 16 horas tem de se realizar um desmame gradual, reduzindo para a dose seguinte a cada 3 semanas, após 12 semanas do início da terapêutica (63).

Por fim, no caso da vareniclina, os indivíduos devem deixar de fumar após a primeira semana de tratamento, período que se atinge a concentração adequada de fármaco. A posologia aconselhada é a seguinte: 0,5 mg uma vez por dia, nos primeiros 3 dias, depois 0,5 mg duas vezes por dia (até ao sétimo dia). Por fim, 1 mg duas vezes por dia, até completar as 12 semanas de tratamento (63).

1.3.3- Sucesso das terapêuticas:

Realizou-se um ensaio (69) de não inferioridade, cujo objetivo consistia na comparação entre a citisina e a vareniclina, de modo a verificar se a citisina era equiparável à vareniclina, em termos de eficácia, na manutenção da abstinência tabágica, após 6 meses do término do tratamento (12 semanas de tratamento) (69).

O estudo (69) foi realizado entre 2017 e 2019, numa população indígena, na Nova Zelândia, caracterizada pela elevada prevalência de consumo de tabaco. A amostra do estudo (69) compreendia adultos com motivação para deixar de fumar, com idade superior a 18 anos e com consumo de tabaco diário (69).

Este ensaio (69) contou com 679 participantes, que foram randomizados pelos diferentes braços do mesmo, administração de citisina ou de vareniclina, durante 12 semanas (69).

Assim, inicialmente, o braço de citisina continha 337 participantes e o de vareniclina 342. Destes, ao fim de 6 meses, permaneceram 132 e 134 participantes em cada braço, respetivamente. Desistiram do estudo 31 (9%) e 49 (14%) de cada braço, respetivamente (69).

Foi estabelecido, como meta para a cessação tabágica, o quinto dia após a iniciação do estudo. A posologia era de acordo com as indicações contidas nos RCMs de cada medicamento, no entanto, acrescentou-se uma dose de manutenção (2 vezes por dia) após o término do tratamento que consta no RCM, no grupo da citisina, de modo que a duração do ensaio fosse a mesma para ambos os braços, já que a terapêutica com vareniclina dura 12 semanas (69).

Realizou-se outro ensaio (68) de não inferioridade, de fase III, na Austrália, entre 2017 e 2020. A base do estudo é semelhante ao anterior, tendo a mesma finalidade, bem como as mesmas características (controlado e randomizado). A seleção da amostra sustenta-se pelos mesmos critérios: vontade de cessar o consumo de tabaco, ser fumador habitual, ter pelos menos 18 anos, entre outros. Contudo, difere do anterior, no período de finalização do tratamento (de acordo com o RCM), bem como no dia estipulado para a cessação tabágica, quinto (citisina) e oitavo (vareniclina) dia de tratamento (68,77,78).

Os participantes foram randomizados em dois braços: citisina (grupo de intervenção) e vareniclina (grupo controlo). Dos 1 452 australianos, 725 foram inseridos no grupo de citisina, sendo os restantes (727) enquadrados no grupo de vareniclina (68,77,78).

No terceiro ensaio (54), realizado na Polónia, o termo de comparação era entre a citisina e o placebo, de modo a averiguar se, neste âmbito, este composto tinha potencial terapêutico (valência). Consiste, num estudo aleatório, controlado e duplo oculto (54).

No recrutamento, um parâmetro definido e diferente dos precedentes, foi o consumo de tabaco, sendo, apenas elegível aqueles que fumavam pelos menos 10 cigarros, por dia. Durante 25 dias, os participantes foram alocados quer para receber citisina (370) quer placebo (370). Relativamente ao

regime terapêutico, consiste com o descrito no RCM, tendo como meta o quinto dia para o abandono do tabaco (54).

Foi realizado outro ensaio (57) randomizado, duplo oco e controlado para averiguar a eficácia da citisina comparativamente com o placebo. Logo, com finalidade semelhante ao mencionado anteriormente, tendo uma distinção, a amostra. A população em estudo era mais restrita, mineiros, pessoas sujeitas a stress diário, tendo assim maior probabilidade de recaída (57).

Decidiram que as condições para acederem ao mesmo, entre outras, era: idade superior a 20 anos, consumo de pelo menos 15 cigarros por dia e vontade de abandonar o hábito (57).

Assim, 171 participantes foram randomizados quer para o braço de citisina (85) quer do placebo (86). A duração do tratamento (25 dias) e o regime terapêutico estipulados foram os mesmos, que o ensaio antecedente, bem como a data de término para fumar, apontada para o quinto dia (57).

Por fim, realizou-se na Nova Zelândia, um ensaio (74) de não inferioridade, entre 2011 e 2013, para verificar se a citisina era pelo menos tão efetiva que a TSN, com uma amostra idêntica aos dois primeiros estudos (68,69), tendo 1 310 participantes. Destes, metade (655) foi randomizado para o braço da citisina, enquanto os restantes foram alocados para o braço da TSN (74).

Na interpretação dos resultados temos de ter em consideração que a duração do tratamento foi diferente: 25 dias no ramo da citisina, em contraste com 8 semanas no grupo da TSN (adesivos transdérmicos concomitantemente com gomas ou pastilhas) (74).

Os resultados obtidos das diferentes investigações, referentes à manutenção da abstinência encontram-se mencionados na **tabela 5**. As medidas optadas, nestes estudos, para averiguar qual o tratamento que tinha maior eficácia e qual a proporção de fumadores, que alcançou o objetivo final (cessação tabágica) foram: o risco relativo (RR) e o risco atribuível (RA), respetivamente.

Walker et al. (74) propuseram-se determinar, entre as terapêuticas em estudo (citisina e TSN), qual delas conseguiria manter a abstinência por um período mais alargado. Concluíram que o tempo médio para ocorrer uma recaída, era maior no grupo de citisina do que na TSN, ou seja, 53 dias versus 11 dias, cujo *hazard ratio* foi de 0,8. Verificou-se, ainda, que em termos numéricos, havia mais casos reportados de recaídas nos indivíduos tratados com TSN (389 versus 349). A **figura 4** demonstra o tempo necessário para ter uma recaída, com ambas as terapêuticas (74).

Tabela 5: Taxa de abstinência obtida nos diferentes estudos, com as respetivas medidas de associação (RR) e/ou de impacto (RA)

Estudo		Citisina (%)	Vareniclina (%)	Placebo (%)	TSN (%)	RR	RA
Walker et al., 2021 (69)	Abstinência aos 6 meses, com recurso à validação com o monóxido de carbono	41/337 x100=12,1	27/342 x100=7,9			1,55	4,29

	Abstinência aos 12 meses, com recurso à validação com o monóxido de carbono (CO)	43/264 x100=16,3	32/257 x100=12,4			1,32	3,97
Courtney et al., 2021 (75)	Monitorização dos resultados com CO, após 6 meses de abstinência	85/725 x100=11,7	97/727 x100=13,3			-----	-1,62
West et al., 2011 (54)	Abstinência aos 12 meses, com validação bioquímica (teste CO)	8,4		2,4		3,4	6,0
Walker et al., 2014 (74)	Abstinência 1 semana, após o início do tratamento	394/655 x100=60			303/655x 100=46	1,3	13,9
	Abstinência 1 mês após o tratamento	264/655 x100=40			203/655 x100=31	1,3	9,3
	Abstinência 6 meses depois do término do tratamento	143/655 x100=22	100/655 x100=15		100/655x 100=15	1,4	6,6

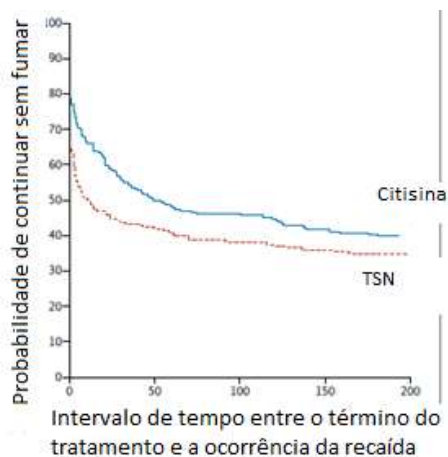


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier, que consiste na probabilidade de manter a abstinência, após o término do tratamento, quer com citisina (azul) quer com TSN (vermelho).

[Fonte de (74)]

1.3.4- Reações Adversas

Nos estudos (69,75), cujos compostos em análise são a vareniclina e a citisina, as reações adversas relatadas, na sua maioria, foram as seguintes: cefaleias, náuseas, dificuldade em dormir, sonhos, cansaço, dor de estômago e boca seca. Em ambos houve sempre uma maior incidência no braço correspondente à vareniclina (69).

A maioria dos eventos, em termos de severidade, foram leves a moderados. Além de que a citisina apresenta uma menor taxa de desistência por causa de reações adversas, demonstrado na **tabela 6** (75).

Relativamente aos ensaios (54,57) que investigam a citisina e o placebo, as reações adversas encontradas foram, fundamentalmente, as seguintes: desordens gastrointestinais como náuseas e dor abdominal, depois alguma sonolência, cefaleias e tonturas, principalmente no grupo de intervenção (citisina), não obstante, no ensaio efetuado por Vinnikov et al. (57), não houve uma distinção significativa, já que o número de eventos foi similar em ambos os grupos. A taxa de descontinuação, no estudo que inclui West et al. (54), foi similar em ambos os braços do ensaio (54,57).

Por fim, na investigação (74) que envolvia a TSN e a citisina, contabilizou-se, que ao fim de um mês, 56 pessoas desistiram, no ramo da citisina, enquanto no outro grupo tinham sido 95 pessoas (74).

Relativamente ao surgimento de eventos adversos, estes foram mais reportados no grupo de citisina com cerca de 288 reações adversas em 204 participantes, em contraste com 174 reações adversas em 134 participantes, sendo que o RR foi de 1,7. Na sua maioria, em termos de severidade, foram leves a moderadas. Os eventos adversos relatados eram náuseas, vômitos e desordens no sono, principalmente (74).

Tabela 6: Quantificação da taxa de desistência e de Ras

Estudo	Resultados	Citisina	Vareniclina	Placebo	RR
Walker et al., 2021 (69)	Reações adversas (n.º de eventos)	297	490		
	Reações adversas (n.º participantes)	111	138		
Courtney et al., 2021 (75)	Descontinuação do tratamento devido a reações adversas (%)	16,5	34,3		
	Nº. de reações adversas	997	1206		
	Nº. de participantes que reportaram reações adversas	482	510		
West et al., 2011 (74)	Descontinuação do tratamento (%)	6,2		4,6	1,3

1.4- Interpretação

No estudo(69) que incide sobre a população *Māori*, conclui-se que a citisina é pelo menos tão eficaz que a vareniclina no âmbito da cessação tabágica, após 6 meses. Na monitorização referente aos 6 meses, a abstinência validada pelo teste bioquímico era de 12,1% no grupo de citisina, em contraste com os 7,9 do grupo de vareniclina (69). Contudo, na interpretação é necessário ter em

conta que se implementou uma terapêutica de manutenção, no caso da citisina, não sendo a duração habitual que a população geral executa e que consta no RCM. O RR foi de 1,55, o que significa que a citisina, nestas condições, é 1,55 vezes mais eficaz que a vareniclina (69).

Pelo contrário, no outro ensaio (75) que envolve a citisina/vareniclina, não conseguiram demonstrar o que tinham proposto, isto é, a não inferioridade da citisina comparativamente com a vareniclina uma vez que o RA foi de -1,6%, sendo a favor da vareniclina. A taxa de abstinência, no fim do ensaio, foi pequena em ambos os grupos (11,7 e 13,3%, respetivamente). Contudo, na interpretação dos resultados é necessário ter em conta, o fim de tratamento, de ambos. Ao sexto mês, o grupo de citisina já tinha terminado há 5 meses enquanto o de vareniclina há 3 meses (75). Além da duração da terapêutica, outra razão para não alcançar a meta proposta, poderia ser oriundo de uma dose inadequada. Isto, advém da falta de ensaios de fase II para comprovar estes mesmos pontos. Justificação, que vai de encontro ao que se demonstrou no ensaio anterior (69), que com uma dose de manutenção, comprovou que a citisina era mais vantajosa. Deste estudo, tendo em consideração todos os aspetos, conclui-se que a citisina não é mais eficaz que a vareniclina passados 6 meses (75).

Em relação às reações adversas, ambos os estudos (69,75) estão em sintonia, verificando um maior número de eventos adversos no grupo alocado com a vareniclina, bem como uma maior taxa de abandono (69,75).

Passando, para o ensaio (54) em que o termo comparador é o placebo, verificou-se que a citisina foi 3,4 vezes mais eficaz que o placebo, na cessação tabágica aos 12 meses (RR=3,4). A taxa de abstinência foi de 8,4% no ramo da citisina e de 2,4% no placebo, uma discrepância relativa. Quanto ao estudo (57) com uma população mais restrita, com condições de trabalho difíceis, também se conclui o mesmo, uma vez que o *odds ratio* foi de 8,9, que se traduz pelo seguinte: a citisina aumenta 8 vezes a probabilidade de deixar de fumar, comparativamente com o placebo (54,57). Neste caso, as taxas de abstinência, ao fim de 6 meses, foram de 10,6%, nos participantes alocados no grupo da citisina, e 1,2%, nos participantes inseridos no grupo do placebo. Relativamente às reações adversas, houve uma maior incidência, ligeira, no grupo de citisina, sendo bem toleráveis (54,57).

Por fim, no ensaio (74) que engloba a nicotina e a citisina, aferiu-se que a citisina tinha pelo menos a mesma eficácia que a TSN, uma vez que após um mês 40% dos participantes continuavam sem fumar comparativamente com 31% dos alocados para o ramo da TSN (74). O risco relativo foi de 1,3, ou seja, esta é 1,3 vezes mais eficaz em conseguir abstinência, passado um mês, que a TSN. Averiguou-se, também, que a toma da citisina previne a ocorrência de uma recaída, por um maior período, que a utilização da TSN, já que estes estão mais propensos a ter uma recaída mais rapidamente (74).

Ao analisar estes estudos (54,57,69,74,75), é necessário ter em conta alguns vieses (limitações) como: tamanho da amostra, a não ocultação, duração dos estudos e das terapêuticas, medidas de auxílio no combate ao tabagismo, perda de contacto com os participantes, bem como a obtenção dos resultados.

A população, em investigação, era reduzida, o que pode não ser representativo da população em geral (54,57,69,74,75). A não ocultação pode influenciar os resultados, uma vez que pode levar a um favoritismo de um tratamento em detrimento de outro (69,74,75). Como normalmente a tendência da população recai pela procura de um produto natural, ao conhecer a terapêutica que estavam a realizar, os participantes, alocados no grupo da citisina, poderiam estar mais propensos a completar a terapêutica, em comparação com os restantes, apenas por ser um produto natural bem como por ter uma menor probabilidade de estarem sujeitos a reações adversas, relativamente com a vareniclina (69,74,75). A duração dos estudos foi curta, na sua maioria 6 meses, tendo apenas um, com um seguimento mais prolongado (um ano), o que não fornece dados concretos da eficácia da terapêutica, a longo prazo (54,57,69,74,75). Quanto à duração das terapêuticas, havia tempos de término diferentes, nos estudos de Courtney et al. (75) e de Walker et al. (74), que podem afetar os resultados, uma vez que o tempo de abstinência não é o mesmo, nos diferentes seguimentos (74,75). As medidas de auxílio no combate ao tabagismo, como consultas e telefonemas, não eram similares, o que pode interferir com os resultados de abstinência, já que uma pessoa com maior suporte tem uma menor possibilidade de recaída (54,57,69,74,75). Perda de contacto com os participantes foi muito alta, o que reduziu a amostra, podendo ter levado a uma exacerbação ou ocultação dos valores. Por fim, a obtenção dos resultados (reações adversas, adesão, manutenção de abstinência, entre outros) era, maioritariamente, por autorrelato, o que pode levar a uma exacerbação ou ocultação dos resultados (54,57,69,74,75).

É conveniente acrescentar que o controlo da cessação tabágica, na sua maioria, era realizado apenas uma vez, por cooximetria (teste de monóxido de carbono). Este teste deteta se o indivíduo fumou nas 24 horas anteriores ao exame. Sendo assim, de forma a ser uma medição mais rigorosa, deveria haver mais pontos de controlo, para comprovar estes valores obtidos ou utilizar outro teste bioquímico como a monitorização da cotinina, que identifica se houve exposição tabágica por um período mais prolongado (54,57,69,74,75).

Outro aspeto que pode interferir com a compreensão dos resultados é o nível de dependência pela nicotina, que oscila muito. Este pode ser determinado através do teste de *Fagerström*, que, resumidamente, se o fumador apresentar uma pontuação superior a 5, enquadra-se num patamar de maior dependência. Pelo contrário, se for inferior a 5, corresponde a um indivíduo com um grau menor de dependência (70). Assim, os fumadores com maior dependência terão mais dificuldade para abandonar o ato, comparativamente com os restantes. Deste modo, na interpretação dos valores é necessário ter em conta a amostra em causa, neste parâmetro, pois pode levar a um resultado mais positivo ou negativo. É de realçar, que a motivação dos participantes, deve ser tida em conta, do mesmo modo (74).

Relativamente às reações adversas contabilizou-se uma maior incidência no grupo da vareniclina. Há uma maior predisposição para a vareniclina causar náuseas uma vez que tem maior afinidade para os recetores 5-HT₃, que a citisina (69). A ativação destes recetores está relacionada com o surgimento

deste sintoma. Apesar dos agonistas parciais apresentarem pouca afinidade para estes, após uma administração, a concentração local pode ser suficiente para conduzir à ativação dos mesmos, causando náuseas e outras desordens do TGI (65). Este acontecimento pode ser uma das causas duma maior taxa desistência inicial com esta terapêutica, relativamente com a citisina (69).

Contudo, as reações adversas, que surgem, podem estar associadas aos sintomas de abstinência, inerentes à cessação tabágica invés ao tratamento (65).

Por fim, quanto à possibilidade de interações medicamentosas, como a TSN é seletiva para os recetores nicotínicos tal como a vareniclina e a citisina, não existe muitas interações com outros alvos biológicos, bem como outra medicação (65). Porém, pode ser necessário um ajuste de doses de alguns medicamentos, uma vez que alguns componentes contidos nos cigarros (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) induzem o metabolismo, pela CYP1A2 (aumentam) (70). Ou seja, ao deixar de fumar pode haver uma sobredosagem destes fármacos, uma vez que a sua eliminação ocorre mais lentamente, uma vez que já não tem os fatores predisponentes (componentes do tabaco) que aceleravam o metabolismo. Assim, é fundamental averiguar essa situação, nos medicamentos que são substratos desta enzima, como a teofilina, clozapina, ropinirol e tacrina (70).

A acessibilidade ao público, em Portugal, é diferente consoante a terapêutica selecionada. A vareniclina enquadra-se nos medicamentos sujeito a receita médica (MSRM), sendo assim necessário uma prescrição médica. A citisina corresponde à classe dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Por último, a TSN pertence à classe dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (79–81).

A citisina, em termos de desenvolvimento, não se enquadra pelo caminho tradicional. Não passou por todas as fases que os novos medicamentos estão sujeitos, como a fase I, II, III e posteriormente IV (pós-comercialização). Deste modo, os ensaios para investigar qual seria a dose ótima e a duração ideal não foram realizados. A adicionar a este aspeto, poucas investigações, até à data, cumprem os requisitos regulatórios atuais estabelecidos através das *Good Clinical Practice guidelines*, bem como as que existem, na sua maioria, não se encontram na língua universal (54). Logo, não existe muita literatura científica em inglês, apesar desta já ser utilizada há algum tempo nos países da Europa Central e Este. Desta forma, existem poucos estudos clínicos que demonstram a sua eficácia e segurança, e que reúnem nas suas características, controlo de todos os parâmetros e a dupla ocultação, sendo, assim, os resultados obtidos dúbios (57,76).

Uma das razões referidas para a escassez de ensaios advém da maioria das investigações clínicas não serem patrocinadas por investigadores privados, sendo assim, de domínio público (59).

Em suma, é necessário a realização de mais ensaios clínicos randomizados, controlados e preferencialmente ocultos para verificar o seu perfil de segurança e eficácia bem como a dose ótima (76).

1.5- Papel do farmacêutico

Os farmacêuticos têm um papel crucial quer no aconselhamento das terapêuticas quer no auxílio, aos fumadores.

Na dispensa de qualquer terapêutica, deve averiguar-se, em primeiro lugar, qual o grau de dependência do fumador, efetuando o teste de *Fagerström*. Assim, torna-se mais fácil orientar o utente, para que este cumpra o tratamento, alcançando o objetivo final, a cessação tabágica. No caso da TSN, a dose diária varia consoante o resultado obtido, através do teste (70). Assim devemos fazer as seguintes perguntas: ao acordar, quando é que sente vontade de fumar, se sente dificuldade, em não fumar, nos locais em que é proibido, em que altura do dia seria mais difícil largar o consumo do cigarro, quantos cigarros fuma por dia, se fuma quando está doente e por último em que altura do dia fuma mais. Dependendo das respostas, pontua-se de acordo com o teste de *Fagerström*, que se encontra na **tabela 7** (70).

A pontuação máxima é de 10. Fumadores que obtenham uma pontuação acima de 5, consideram-se muitos dependentes, e pelo contrário, pouco dependentes no caso de obterem um total inferior ou igual a 5 (70).

De seguida, o farmacêutico deve avaliar a motivação para deixar de fumar, conhecer os seus hábitos tabágicos e estipular uma data em conjunto com o fumador para deixar de fumar, a que seja mais cómoda para o mesmo (70).

Aquando de um utente recorre à farmácia, e refere que pretende deixar de fumar, mas ainda não tem a certeza, deve mostrar-se os benefícios como: redução da frequência cardíaca, normalização da pressão arterial e dos níveis de oxigénios no sangue, melhoramento da função pulmonar, redução da tosse e da fadiga, efeitos alcançados em menos de um ano (82). Passado um ano, comparativamente a pessoas que permanecem fumadoras, verifica-se uma diminuição do risco de doença coronária, para cerca de metade. Após o 5.º ano diminui o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e, por fim, depois de 10 anos reduz, para cerca de metade, o risco de cancro do pulmão. Relativamente à aparência, o cabelo e a pele ficam mais saudáveis e os dentes tornam-se mais brancos. Em termos monetários reduz os seus gastos, além de não expor passivamente ao fumo, familiares e amigos bem como ter mais energia (82).

Alguns aconselhamentos, que auxiliem o fumador a não recair na tentação são: elaborar uma lista com as vantagens de deixar de fumar, alterar hábitos, remover todos os objetos interligados com o consumo de tabaco, fazer exercícios de respiração aquando vontade de fumar, fazer exercício físico, evitar estar junto de fumadores, entre outras (70).

Além disso, devemos informar o utente, que poderá presenciar alguns sintomas de abstinência como tristeza, insónia, dificuldade em concentrar, nervosismo, diminuição da frequência cardíaca e vontade de fumar (70).

Tabela 7: Teste de Fagerström.

[Adaptado de: (69)]

Teste de <i>Fagerström</i>		
Pergunta	Resposta	Pontuação
Quando sente necessidade de fumar, depois de acordar?	Nos primeiros 5 minutos	3
	Após 6-30 minutos	2
	Após 31-60 minutos	1
	Após 60 minutos	0
Sente dificuldade em não fumar em locais onde é proibido?	Sim	1
	Não	0
Qual o cigarro que teria mais dificuldade em abandonar?	O primeiro da manhã	1
	Outros	0
Quantos cigarros fuma diariamente?	Menos que 10	0
	11-20	1
	21-30	2
	Mais que 31	3
Em que altura do dia costuma fumar mais?	Primeiras horas após o acordar	1
	Resto do dia	0
Sente necessidade de fumar, mesmo estando doente e acamado?	Sim	1
	Não	0

Algumas adendas que devemos referir, aquando tratamento com citisina são: não deve continuar o consumo de tabaco, pois pode exacerbar algumas reações adversas; no caso de recaída deve descontinuar o tratamento, podendo retomá-lo passados 2 a 3 meses; mulheres em idade fértil devem usar um segundo método contraceptivo, além dos contraceptivos hormonais; e, por fim, em caso de esquecimento não deve tomar uma dose a dobrar (esperar pela seguinte) (70).

1.6- Conclusão:

O tabagismo é a primeira causa de morte evitável no mundo, ou seja, consegue-se intervir/impedir o acontecimento. Sendo assim, a cessação tabágica acarreta benefícios explícitos quer para o próprio indivíduo, quer para os que rodeiam, diminuindo, a mortalidade e a morbilidade.

São necessárias mais investigações, nesta área, com o desenvolvimento de novos fármacos já que o arsenal terapêutico é reduzido.

As taxas de abstinência, em todos os estudos (54,57,69,74) foram relativamente baixas, demonstrando, no entanto, uma supremacia significativa da citisina em relação às outras opções terapêuticas atuais e placebo, exceto numa investigação (75). No entanto, são necessárias mais

investigações para comprovar este facto. De realçar que o período de tratamento com citisina (25 dias) é curto relativamente às outras terapêuticas: 2-3 meses com TSN e 12 semanas com vareniclina. Assim uma terapêutica com maior duração poderia ser mais eficaz, como se verifica no primeiro ensaio analisado neste projeto, não obstante, são precisos mais estudos para determinar a duração ótima de tratamento.

Deste modo, resumidamente, os benefícios da terapêutica da citisina, comparativamente com as restantes, são: melhor adesão devido a ser um produto natural bem como ter um período de tratamento mais curto, ter menos efeitos indesejáveis que a vareniclina, ou seja, ser mais tolerável, ser mais económico e demonstrar resultados rapidamente.

Os farmacêuticos, nesta temática, podem ter um contributo relevante, desde o aconselhamento da terapêutica farmacológica, auxílio para atingir e manter a abstinência, bem como no aumento da literacia. Ao longo do estágio, constatei que fumadores procuram o farmacêutico, com o intuito de perceber quais as possibilidades disponíveis no mercado, como devem executá-las e quais as precauções/cuidados que precisam de ter. Deste modo, realizei uma formação a toda a equipa, presente no anexo 4, de forma a contextualizar, as opções terapêuticas atuais e a facilitar o atendimento ao balcão, nestas situações.

Com este projeto, compreendi melhor o arsenal terapêutico disponível para a cessação tabágica e a intervenção que o farmacêutico pode ter, contribuindo para a melhoria da saúde dos fumadores. Permitiu-me aplicar diversos conceitos aprendidos em diversas cadeiras do curso de ciências farmacêuticas como saúde pública, farmacologia e toxicologia.

2- Tema de desenvolvimento II

Insônia- Terapêutica farmacológica e novas perspectivas

2.1- Introdução

O sono é um processo biológico muito complexo. É muito importante para o bem-estar em termos mentais e físicos. O sono interfere com vários processos biológicos, como a memória, a atenção, o apetite, o processo inflamatório e a regulação da glucose. Este corresponde a cerca de um terço da vida, sendo essencial para a recuperação física e psicológica de cada indivíduo (83,84).

As horas de sono ideais não são as mesmas para todos os indivíduos. À medida que envelhecemos necessitamos de menos horas de sono. A **tabela 8** demonstra o tempo recomendado de sono, nas diferentes fases etárias (85).

Tabela 8: Duração de sono recomendada, para os diferentes grupos etários

[Adaptado de: (85,86)]

Idade	Duração de sono recomendada(horas)
0-3 meses	14 a 17
4-11 meses	12 a 15
1-2 anos	11 a 14
3-5 anos	10 a 13
6-13 anos	9 a 11
14-17 anos	8 a 10
18-25 anos	7 a 9
Adultos	7 a 9
Idosos (superior a 65 anos)	7 a 8

Existem diversos tipos de distúrbios do sono (mais de 80), cuja consequência geral corresponde a uma perturbação dos padrões normais de sono (afetam a qualidade, a duração, entre outras), impactando, assim as funções diárias (87). De tempos a tempos, as pessoas podem vivenciar problemas relacionados com o sono, no entanto, é apenas considerado um problema quando: é frequente, causa fadiga generalizada durante o dia e reduz a capacidade de executar as tarefas diárias (88).

As perturbações do sono mais usuais são as seguintes: insônia, que se traduz na incapacidade de adormecer ou de permanecer no ato de dormir bem como no despertar, involuntário e antecipado; apneia do sono, que consiste na interrupção da respiração cerca de 10 segundos, aquando o sono; síndrome das pernas inquietas, sensação de formiguelo nas pernas, adicionando uma forte vontade de movimentá-las; hipersônia, incapacidade de permanecer acordado durante o dia, onde se inclui a narcolepsia (sonolência diurna extrema); distúrbios do ritmo circadiano, desordens no ciclo do

sono/vigília; por fim, parassónia que corresponde a ações incomuns, aquando o adormecer, dormir e o acordar, por exemplo, andar, falar e comer (84).

Este projeto incide sobre a seguinte desordem: insónia. A insónia constitui um problema de saúde pública atual, já que tem um impacto negativo na qualidade de vida de um indivíduo, afetando as diversas atividades diárias, quer em termos sociais, quer em termos ocupacionais. Consiste, numa redução das horas de sono, derivada de longos períodos para adormecer ou da dificuldade em mantê-lo (sucessivos despertares), apesar de apresentar as condições/oportunidades adequadas para dormir. Além disso, está inerente uma perda da qualidade (84).

De acordo com a *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (89), a insónia pode ser classificada da seguinte forma: crónica, curta e outras. Insónia crónica, quando tem uma duração temporal, acima dos três meses e ocorre pelo menos três vezes ao longo da semana. Contrariamente, insónia curta, dura menos tempo (inferior a 3 meses), associada, normalmente, a um fator externo pontual, como o *stress*, sendo um fenómeno transitório, terminando após o desaparecimento do fator predisponente. O termo outras é utilizado quando não se enquadra em nenhuma das anteriores (89,90).

É de realçar, que só se considera insónia (problema do sono), em caso de influenciar, negativamente, aspetos do dia a dia do indivíduo, por exemplo, causar *stress* ou afetar negativamente o trabalho. Logo, prejudica as atividades/funções/habilidades diárias (89).

A insónia crónica pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e psiquiátricas, particularmente desordens na disposição dos indivíduos, além de que acarreta uma maior probabilidade de recaída, em termos, de depressão e alcoolismo (91). A insónia curta aumenta o risco do desenvolvimento de hipertensão, estando relacionada, também, com o aumento do risco de ansiedade, suicídio e depressão (92).

Este projeto tem como finalidade averiguar quais são as recomendações atuais para o tratamento da insónia, quais as opções farmacológicas e não farmacológicas disponíveis e, por fim, quais são as perspectivas para o futuro. A ciência está em permanente evolução, daí ser necessário acompanhar as novas evidências de modo a auxiliar o utente da melhor forma possível (92).

2.2- Epidemiologia

A insónia surge tendencialmente no sexo feminino e na faixa etária idosa. A sua prevalência aumenta com a idade. Em média, 10% da população europeia adulta sofre de insónia crónica (92). Os mais jovens têm tendência a ter problemas em adormecer, enquanto os mais velhos não conseguem manter o sono (93).

Em 2019, de acordo com um inquérito da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) (94), cerca de 46% dos portugueses com idade igual ou superior a 25 anos reportou que dormia menos de 6 horas por dia, 21% afirma que tem dificuldade em adormecer (demoram mais de 30 minutos) e

32% atentam que a qualidade de sono é má. Com o início da pandemia Covid-19, este problema acentuou-se, tendo quase duplicado (94).

A privação do sono leva a sonolência, perda de memória, déficit de concentração, alteração do humor, irritabilidade, entre outras. A sonolência aumenta a probabilidade de sofrer um acidente de viação ou de trabalho. Exemplificando, cerca de 22% dos portugueses adormeceram a conduzir, conforme dados obtidos pela *Sleepiess at the wheel across Europe* (95).

Não existe muitos dados estatísticos sobre este assunto, mas os que existem demonstram que a maioria das pessoas não dorme o tempo suficiente, o que é preocupante, já que o nosso organismo não tem tempo suficiente para repousar e restaurar as diversas funções, como cerebrais (85).

2.3- Sono e as suas etapas

O sono, conforme o AASM (96), tem quatro etapas: uma REM (*rapid eye moviment*) e três não Rem (N1, N2 e N3), sendo que estas vão alternado durante a noite, progressivamente. Uma pessoa, ao longo da noite, executa cerca de 4 a 6 ciclos de sono (96,97). A N1 tem uma duração curta (cerca de 5 minutos), onde a atividade cerebral e as outras funções do organismo começam a reduzir (diminuição da vigília). De seguida passa-se para a fase N2 (sono leve), em que os batimentos cardíacos e a frequência respiratória são mais lentos, ocorre uma diminuição da temperatura corporal e os músculos ficam mais relaxados. Esta fase, a cada ciclo, torna-se mais longa, correspondendo, a metade do tempo total de sono (96). A N3, etapa posterior à N2, também, designada por sono profundo, é uma fase crítica para a recuperação das funções do organismo, processando experiências vividas ao longo do dia e reforçando o sistema imune, por exemplo. Esta é mais prolongada na primeira metade da noite (primeiros ciclos), depois começa a ser mais curta (96). Por fim, na REM, a atividade cerebral aumenta, aproximando-se dos níveis verificados quando permanecemos acordados. Pondera-se que o sono REM é essencial para as funções cognitivas como memória, aprendizagem e criatividade. Etapa mais associada aos sonhos, uma vez que a função cerebral está mais ativa. Nos primeiros ciclos, a sua duração é mais curta, sendo maior na segunda metade da noite (96).

Do sono total, 75% corresponde à fase não REM, enquanto 25% corresponde à fase REM (96).

Os indivíduos com insónias apresentam modificações significativas nestas fases, demonstradas na **figura 5** (92).

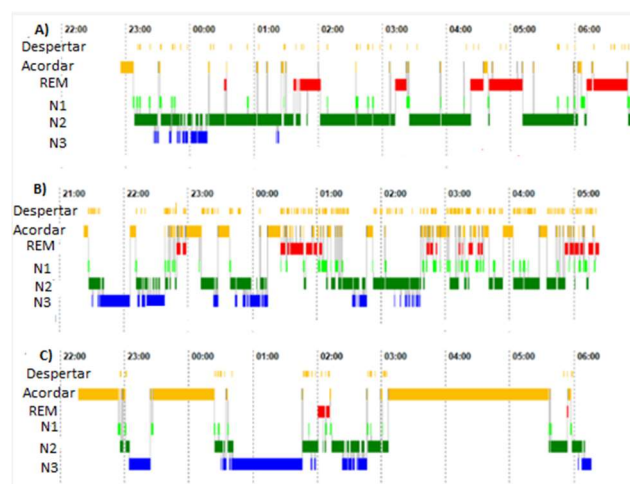


Figura 5: Perfis polissonográficos de uma pessoa normal versus uma que sofre de insônia. A) Perfil de um indivíduo normal (consegue dormir). B) indivíduo com insônia, com redução ligeira do número de horas totais de sono e com diversos despertares. C) Indivíduo com insônia, cuja duração do sono foi muito curta.

Fonte de: (92)

2.4- Possíveis mecanismos fisiopatológicos

Diversos modelos sobre a etiologia e fisiopatologia da insônia têm sido propostos, quer genéticos, moleculares, celulares, entre outros. O modelo de Spielman, designado também por modelo dos três P, baseia-se em três fatores: predisposição, precipitação e perpetuação. Predisposição, significa que o indivíduo está mais suscetível ao surgimento da insônia, devido a diversos fatores, como o sexo e a idade. Os fatores precipitantes são os que coincidem com o início do distúrbio, entre os quais: horários desregulados e pressão social. Por fim, os fatores perpetuantes relacionam-se com os comportamentos e crenças que mantêm a insônia, como permanecer mais tempo na cama para recuperar o sono perdido. A combinação dos três fatores atrás citados pode despoletar o desenvolvimento de insônia (98,99).

A hiperexcitação, consiste, num aumento da atividade somática, cognitiva e cortical, quer no sistema nervoso central quer no periférico. Esta relaciona-se com uma diminuição do período de sono e com a ativação, quer do sistema hipotálamo/hipófise quer do sistema simpático. Deste modo, os indivíduos têm níveis elevados de cortisol e da hormona adrenocorticotrópica, principalmente nas primeiras horas da noite, podendo estar na génese da insônia (99).

Além de que pode haver um envolvimento dos genes que regulam a função cerebral, a excitação e os processos de vigília/sono, por exemplo, o PER3 e o CLOCK (98).

Outra possibilidade, assenta numa desregulação da sinalização vigília/sono, duas vias opostas, pendendo para o estado de vigília (98).

Outro mecanismo baseia-se no sistema de sinalização da orexina (hipocretina), que mantém a vigília durante o dia e regula a etapa do sono REM, além de ser responsável pelo despertar. A orexina

A e a orexina B (dois neuropeptídeos) vão ativar os recetores acoplados à proteína G (recetor da orexina tipo 1- OX1, e tipo 2- OX2), sendo que a orexina A liga-se a ambos, enquanto a orexina B só interage com o OX2. A ativação de ambos os recetores leva à supressão do início da etapa REM do sono, além de que a ativação do OX2, também, suprime a etapa não REM do sono. Assim, a ligação da orexina aos seus recetores faz com que o indivíduo permaneça acordado (99).

Logo, a orexina ativa várias áreas do cérebro associadas à promoção de vigília: como núcleo tuberomamilar, rafe dorsal e locus ceruleus, enquanto inibe as áreas do cérebro associadas à promoção do sono, o núcleo pré-óptico ventrolateral e o mediano, mecanismo *flip-flop switch* (100). A insónia, assim, pode resultar da coativação crónica dos circuitos de sono/vigília, durante o período de sono. De acordo com este modelo, a insónia reside da ativação simultânea de ambos os circuitos cerebrais, não estando interligado com a redução do sono ou a vigília excessiva. Outra teoria proposta consiste na transição rápida entre os diversos estados vigília/sono, sendo estas mais frequentes no início do sono (98).

Outros promotores químicos, responsáveis pela regulação do sono/acordar, podem ter os seus níveis ou funções modificadas, entre os quais, a noradrenalina e a histamina-promotores da vigília- e o ácido gama aminobutírico (GABA), adenosina, melatonina e a prostaglandina D2-promotores do sono. De seguida, elucida-se o papel de alguns destes neurotransmissores/hormonas, na regulação do sono/vigília (100).

A adenosina desempenha uma ação importante nas perturbações do humor e na ansiedade. Auxilia a manutenção da homeostasia cerebral, preveni a hiperexcitação e regula o ciclo vigília/sono. A adenosina ao se ligar aos recetores de adenosina 1(A1), promove o sono (101).

A serotonina tem um papel essencial na regulação do sono e vigília. A serotonina liga-se a diferentes recetores, presentes em várias regiões. Os dois recetores principais reguladores do ciclo sono/vigília são: o 5-HT1A e o 5-HT2, ambos promotores do despertar, no entanto diferem das regiões onde se localizam, o 5HT1A na zona da rafe dorsal e o 5-HT2, no núcleo reticular do tálamo, maioritariamente. Contudo, os recetores 5-HT1A presentes nos recetores no prosencéfalo basal, facilitam o sono (102).

A melatonina (hormona natural) é produzida pela glândula pineal. Na presença de luz, o SNC emite sinais à glândula pineal para suprimir a produção de melatonina (hormona natural). Ao escurecer, o SNC estimula a glândula pineal a produzir melatonina. A síntese de melatonina atinge o seu pico a meio da noite (97).

Em suma, trata-se de um processo muito heterogêneo e complexo, que necessita de mais estudos para a sua compreensão completa (97).

2.5- Guidelines

Como abordagens terapêuticas existem as intervenções não farmacológicas e farmacológicas. As não farmacológicas recaem, essencialmente, sob a terapêutica cognitivo-comportamental para a insônia (CBT-I), mas, também, por exemplo, na acupuntura. As farmacológicas incluem quer os MSRM quer os MNSRM e os MNSRM-EF (91).

O arsenal terapêutico disponível é o seguinte: benzodiazepinas, fármacos Z, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos, fitoterapêuticos, agonistas dos recetores da melatonina e os antagonistas dos recetores da orexina (90).

O objetivo do tratamento consiste na melhoria da qualidade e do tempo de sono, bem como no melhoramento do mau funcionamento diurno inerente, reduzindo o sofrimento e a ansiedade (93).

Neste âmbito, de acordo com as *Clinical Practice Guideline: Insomnia* e *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia* (91), os principais tratamentos são a farmacoterapia e a CBT-I, sendo, esta última, o tratamento de eleição primário (91). Na presença de comorbilidades, que originam ou contribuem para o desenvolvimento da insônia, deve-se otimizar os tratamentos, optando por um que seja adequado para ambas as patologias (103).

Sendo, assim, a CBT-I deve constar como primeira linha de tratamento, enquanto os hipnóticos só devem ser considerados, se a terapia mencionada anteriormente não for eficaz ou não estiver disponível (92). Logo, os agonistas da melatonina, benzodiazepinas, fármacos Z, alguns antidepressivos sedativos e antagonistas dos recetores da orexina devem ser utilizados, maioritariamente, com uma duração menor que quatro semanas (tratamento curto), sendo de preferência combinados com hábitos de sono saudáveis e CBT-I (92). Quanto aos anti-histamínicos, antipsicóticos, melatonina e fitoterapêuticos são necessários mais estudos para demonstrar a sua eficácia. Atualmente a evidência científica é, consideravelmente, inexistente (90). Na presença de comorbilidades, que originam ou contribuem para o desenvolvimento da insônia, deve-se otimizar os tratamentos (103).

É de realçar, que nos indivíduos, que apresentam dificuldade em adormecer, deve optar-se por fármacos com tempos de ação curtos, enquanto, que nos indivíduos, em que o foco da insônia corresponde à manutenção do sono, ou ambas as situações, a seleção, já deve recair sobre fármacos com maior tempo de ação (104).

Contudo, na seleção da melhor opção terapêutica, é preciso considerar algumas variabilidades, entre as quais: a finalidade do tratamento, as comorbilidades do indivíduo, os tratamentos antecedentes e sua resposta, disponibilidade e segurança dos medicamentos, preferência do utente, bem como os custos associados (91).

2.6- Terapêuticas não farmacológicas

2.6.1- Terapêutica cognitivo-comportamental

A CBT-I congrega várias intervenções, em diferentes domínios (cognitivo e comportamental). Em termos comportamentais, consiste, principalmente, na terapia da restrição de sono e no controlo dos estímulos (92).

A restrição do sono visa estabilizar a homeostasia do sono e o ciclo circadiano do sono e vigília. Os indivíduos devem restringir o tempo que permanecem na cama até ser semelhante à média de duração de sono usual. De seguida, vai-se aumentando gradualmente (15 a 30 minutos o tempo na cama, semanalmente), até alcançar a duração de sono ótima. Exemplificando, se o doente refere que em média dorme 6,5 horas, inicialmente, deve dormir entre 4 a 6 horas. De seguida, gradualmente, vai-se aumentando, até ser alcançada a duração de sono ideal (90).

O controlo dos estímulos baseia-se na mudança de alguns hábitos do sono, de forma a reajustar os horários de dormir/acordar, como: apenas ir deitar-se só quando estiver com sono, usar a cama somente para dormir (ou seja, não ler nem ver televisão), se não conseguir adormecer levantar-se e ir para outra divisão, e só regressar quando tiver sono, levantar-se sempre à mesma hora (colocar despertador), independentemente das horas que dormiu e, por fim, não realizar sestas durante o dia (92).

Relativamente, às técnicas cognitivas temos o controlo cognitivo, a reavaliação cognitiva (estratégias para identificar, alterar e reduzir atitudes, preocupações, crenças sobre a causa da insónia e a incapacidade de dormir) e a intenção paradoxal (92).

O controlo cognitivo consiste na elaboração de uma lista de preocupações e dos afazeres para o próximo dia, de modo a prevenir esses pensamentos (uma sobrecarga), aquando do adormecer (92).

Intenção paradoxal tem como objetivo reduzir a ansiedade, no momento, de ir para a cama. Os indivíduos devem permanecer acordados, na cama, com os olhos fechados, o máximo que conseguirem (92).

Além de terapias de relaxamento, cuja finalidade é reduzir a hiperexcitação somática e cognitiva (exemplificando, praticar meditação), e ensinamentos sobre a higiene do sono. Este último aspeto baseia-se em instruções gerais de saúde sobre fatores internos e externos que podem influenciar o sono-promover ou perturbar o sono- por exemplo, temperatura ambiente e prática de exercício físico, bem como informações sobre o padrão normal do sono e as suas mudanças, nas diferentes faixas etárias (90,92).

Contudo, o conjunto de técnicas incluídas vai diferindo, não sendo sempre as mesmas, nem pela mesma ordem, ou seja, existe uma variedade de protocolos. Por outro lado, a forma de aplicação adotada pode ser digital, num pequeno grupo ou individual, acompanhadas por um profissional de saúde especializado, tendo entre 4 a 8 sessões (92).

A CBT-I auxilia o restabelecimento do equilíbrio neurobiológico de vigília/sono. O seu efeito é gradual, podendo ser necessário conciliar com a terapêutica farmacológica para obter resultados mais rápidos. A CBT-I ajuda a tratar as causas, na índole, da insónia, e não somente a aliviar os sintomas (103).

2.7- Terapêuticas farmacológicas

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da insónia têm como alvo os recetores que contribuem para a regulação do sono e da vigília, cujos substratos são os seguintes: GABA, melatonina, histamina, serotonina, adenosina e orexina. A terapêutica farmacológica propicia um alívio imediato dos sintomas (93).

Doentes com dificuldades em adormecer beneficiam de fármacos com início de ação rápido e tempo de semivida curto, enquanto, indivíduos com dificuldade em manter o sono ao longo da noite, é preferível fármacos com maior duração de ação (103).

No tratamento da insónia, em que existe outras patologias, na índole da insónia ou contribuem para o seu surgimento deve optar-se por fármacos com ação para ambas. Exemplificando, os antipsicóticos (quetiapina e olanzapina) são eleitos no tratamento da insónia em doentes esquizofrénicos ou bipolares(103).

Assim, as opções terapêuticas disponíveis, em Portugal, para esta problemática são as seguintes: benzodiazepinas (estazolam, flurazepam, temazepam, triazolam), fármacos Z (zolpidem), agonistas dos recetores da melatonina (melatonina), antidepressivos (mirtazipina, trazodona), anti-histamínicos (difenidramina, doxilamina, hidroxizina), antagonistas dos recetores da orexina (daridorexant) e fitoterapêuticos (valeriana, lavanda, passiflora, entre outros). Antipsicóticos (olanzapina e quetiapina) e anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina), na presença de esquizofrenia e epilepsia, respetivamente (103).

2.7.1- Medicamentos sujeitos a receita médica

As benzodiazepinas como os não benzodiazepinas (fármacos Z ou agonistas não benzodiazepinas do GABA-A) têm atividade agonista nos recetores gabaérgicos, estimulando a libertação do GABA (neurotransmissor inibidor do SNC) (100). A estimulação gabaérgica promove o sono. Os recetores GABA-A constituem um complexo pentamérico, formando os canais de cloreto. Quando o GABA é libertado na fenda sináptica, ocorre a abertura do canal de cloreto. As benzodiazepinas vão aumentar a frequência de abertura dos canais de cloro (maior quantidade de cloro entra na célula), conduzindo a uma hiperpolarização da membrana celular do neurónio pós sináptico e a uma redução da probabilidade de transmissão do potencial de ação (100).

As benzodiazepinas podem conduzir a uma rápida tolerância, à ocorrência do efeito ricochete (oposto-tempo de latência aumentado, ansiedade, nervosismo, entre outros), após a sua descontinuação, e comprometimento cognitivo. Tudo isto são fatores que limitam o seu uso (100).

As benzodiazepinas diminuem o tempo para adormecer e a quantidade de despertares durante a noite tal como aumentam a duração do sono e a sua qualidade (104).

Os fármacos Z são mais favoráveis que as benzodiazepinas em termos de risco/benefício, uma vez que tem menos efeitos secundário e menor potencial de abuso. Como são mais seletivos para determinados subtipos dos recetores GABA-A, têm menos efeitos secundários (104).

As benzodiazepinas bem como os fármacos Z têm um regime especial, pois estão incluídos na classe IV do controlo de substâncias, de acordo com o decreto-lei n.º 15/93 (105), devido ao seu potencial de abuso (105).

Os efeitos secundários mais comuns são sonolência e tonturas. As benzodiazepinas não devem ser administradas concomitantemente com medicamentos opioides devido ao risco acrescido de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte (104). As benzodiazepinas com tempo de semivida superiores a 6 horas podem causar sonolência de manhã, já que se mantém uma quantidade residual em circulação (103).

Quanto aos fármacos Z (zolpidem, zaleplon, zopiclona), o único fármaco disponível em Portugal é o zolpidem (103).

Zaleplon, devido ao seu curto tempo de semivida, apenas é adequado para os indivíduos com dificuldade em adormecer, enquanto os restantes (zolpidem e zopiclona) enquadram-se quer nos distúrbios em adormecer quer na manutenção do sono (104).

A melatonina e o ramelteon (agonista do recetor da melatonina) tem grande afinidade para os recetores da melatonina 1 (M1) e 2 (M2), que são proeminentes no núcleo supraquiasmático hipotalâmico (104). Facilitam o início do sono, diminuindo a excitação típica do SNC à noite, ao atuar nos M1 bem como no ritmo circadiano, ao atuarem nos M2. Logo, estes fármacos funcionam, particularmente, para aumentar a sinalização circadiana endógena, equilibrando os mecanismos homeostáticos naturais. Assim, são mais indicados para indivíduos com dificuldade em adormecer, principalmente os que têm o ritmo circadiano atrasado, não auxiliando na manutenção do sono, durante a noite (104).

Ambos são considerados seguros, tendo pouca probabilidade de surgir reações adversas. De notar que a comida influencia a absorção desta hormona, atrasando-a, daí ser necessário fazer um espaçamento entre a toma de melatonina e as refeições. A melatonina está contraindicada na gravidez e na puberdade por interagir com a hormona luteinizante (100,103).

Os efeitos secundários do ramelteon vão desde sonolência, tonturas, náuseas e fadiga (104).

A EMA autorizou a comercialização do Circadin, que se baseia na libertação prolongada de melatonina (93).

O suvorexant é um antagonista dos recetores da orexina, quer do um quer do dois. Este neutraliza o sistema orexina/hipocretina, que desempenha um papel relevante na regulação do ciclo vigília/sono, despertar e apetite (93). É de salientar que aumenta o tempo total de sono e reduz o período que se leva a adormecer, sendo mais adequado devido ao seu longo tempo de ação para a manutenção do sono. Este promove quer a fase do sono REM quer a fase do sono não REM. Ao ligar-se ao recetor da orexina 1, diminui a excitação e ao estabelecer ligação com o recetor da orexina 2, reduz a atividade histaminérgica no hipotálamo, culminando assim na promoção do sono (100).

Outro dual antagonista dos recetores da orexina (DARO) é o lemborexant. Este diminui a vigília e promove a fase do sono não REM (93,104).

Daridorexant, DARO, foi aprovado pela FDA e EMA, apenas, em 2022, para o tratamento da insónia. Este demonstrou eficácia ao melhorar o começo do sono e a sua manutenção, comparativamente com o placebo (106).

Dois estudos (107) de fase III, randomizados e duplo cegos, foram realizados para averiguar a eficácia e a segurança do daridorexant em diferentes doses. O primeiro recrutou 930 e o segundo 924 participantes. No primeiro estudo verificaram que, quer com a dose de 50 mg quer com a dose de 25 mg, havia uma diminuição do tempo para adormecer e, por outro lado, uma elevação do total de horas de sono, comparativamente com o placebo, após um mês e três meses (107). No segundo ensaio, observou-se um aumento do tempo que leva ao despertar, após cair no sono, bem como na duração total de sono, no entanto, não se verificou uma redução do tempo para iniciar o sono, com a dose de 25 mg. Quanto aos eventos adversos comprovou-se que, em termos quantitativos, eram equivalentes ao placebo, em ambos os estudos, sendo os mais usuais nasofaringites e dores de cabeça. Conclui-se, assim, que o daridorexant tem eficácia no tratamento da insónia e é bem tolerado, apresentando um perfil de segurança favorável (107).

No que diz respeito aos antidepressivos, neste âmbito, são usados em dosagens menores, comparativamente às estipuladas para uma situação de depressão (100).

A doxepina atua como antagonista dos recetores histamínicos 1 (tem alta afinidade), aumentando o tempo total de sono e sua qualidade, já que a histamina potencia a promoção da vigília no SNC (93,100). Aconselhada apenas para a manutenção do sono. Os efeitos secundários, maioritariamente, resumem-se a uma sonolência/sedação e náuseas. Este fármaco está aprovado pela FDA para o tratamento da insónia nas seguintes doses: 3 mg e 6 mg (104).

A trazodona é muito utilizada, para o tratamento da insónia, como uso *off-label*. Este fármaco inibe a recaptação de serotonina, como é um antagonista dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} e por fim agonista parcial dos 5-HT_{1A}. Este reduz a latência do sono e os despertares, e aumenta a duração do sono e o tempo de despertar após adormecer. Tal como a trazodona, a mirtazapina tem um uso *off-label* para o tratamento da insónia (104,108). Tem atividade antagonista, nos recetores alfas 2 adrenérgicos, serotoninérgicos 2 e 3, além de ter atividade antagonista nos recetores alfas 1 adrenérgicos e muscarínicos periféricos e efeito de agonista inverso nos recetores histamínicos 1.

Realçar que o efeito sedativo advém, principalmente, dos recetores serotoninérgicos e histamínicos. A mirtazipina aumenta o tempo total de sono e a qualidade do sono. Indivíduos com ansiedade ou depressão podem beneficiar com estas terapêuticas (104,108).

Os antipsicóticos atípicos, como a quetiapina e a olanzapina, são úteis no tratamento da insónia em indivíduos com patologias psíquicas. Estes antipsicóticos têm um efeito sedativo, em doses baixas, devido às suas propriedades anti-histamínicas, anti adrenérgicas e anti dopaminérgicas (100).

A AASM (100) resumizou o efeito terapêutico das várias opções farmacológicas, em termos: da melhoria da qualidade do sono, do aumento do número de horas de sono, no aumento do intervalo de tempo entre o adormecer e o despertar bem como na redução da latência do sono (tempo que se leva a adormecer). Este resumo encontra-se presente na **figura 6** (100).



Figura 6: Efeito terapêutico das diferentes intervenções farmacológicas, em termos de melhoria do sono.

[Fonte de (100)]

2.7.2- Medicamentos não sujeitos a receita médica

A difenidramina (anti-histamínico) é um antagonista dos recetores histamínicos 1. Esta pode causar confusão ou delírio devido aos seus efeitos anticolinérgicos. Os efeitos secundários mais comuns são: sedação, tonturas, distúrbios na coordenação e desconforto epigástrico. Também, diminui o tempo em adormecer e aumenta a duração total de sono (104). A doxilamina (anti-histamínico) tal como a difenidramina é um antagonista dos recetores H1. É eficaz na redução do tempo de início do sono como na duração do mesmo. Contudo, a evidência científica, para ambos, é quase inexistente. Ambos devem ser administrados meia hora antes de ir para a cama, por um período

máximo de uma semana. Relativamente ao acesso, a difenidramina, é um MNSRM-EF e a doxilamina é um MNSRM (103).

A raiz de valeriana, para além de estar presente nos suplementos alimentares, encontra-se presente em MNSRM (109). Considera-se que a raiz de valeriana melhora a latência e a qualidade do sono. Um dos mecanismos possível é a inibição da quebra do GABA no cérebro, enquanto outro é a diminuição da atividade do sistema nervoso. Pondera-se que a toma deste composto não provoque o efeito secundário sonolência, no dia seguinte, no entanto pode causar distúrbios gastrointestinais (náuseas, dores abdominais). A maioria da evidência advém da utilização empírica (109). Os componentes da raiz da valeriana, além de promoverem o sono, também tem efeitos ansiolíticos (101). A raiz da valeriana tem diversos compostos, por exemplo valepotriatos, óleos essenciais, ácido valérico, flavonoides, entre outros. Por fim, os compostos presentes na raiz da valeriana podem promover a qualidade do sono através da indução da via de sinalização do recetor da adenosina 1, e deve ser tomada meia hora a uma hora antes de dormir (101).

2.7.3- Suplementos alimentares

Relativamente aos suplementos alimentares existe uma ampla diversidade no mercado, podendo conter, na sua composição, os seguintes constituintes: camomila, óleo essencial de lavanda, passiflora, magnésio, triptofano, valeriana, melatonina, entre outros, devido aos seus efeitos hipnóticos. Exemplos de marcas comerciais são: valdispert noite, zzzquil, stilnoite, advancis passival sono, aquilea sono, entre outras.

A melatonina pode ser um MSRM ou constar em suplementos alimentares, conforme as situações, e deve ser tomada algumas horas antes de ir dormir, sendo rapidamente absorvida. Os efeitos secundários ainda não estão bem estabelecidos, tendo sido reportados sonhos/pesadelos, tonturas, dor de cabeça, irritabilidade, entre outros (104).

O triptofano, composto presente em alguns suplementos alimentares, pode auxiliar o tratamento da insónia (83). O triptofano pode reduzir o tempo de latência, fazendo com que a pessoa adormeça mais rapidamente como aumenta a manutenção do sono. Estudos (83) indicam que o triptofano é completamente metabolizado, antes do final da noite, não causando insónia no dia seguinte (83).

O principal efeito secundário é a náusea. Como é o precursor da serotonina, pondera-se que o seu efeito no sono deve ser mediado pela via serotoninérgica. O triptofano é transportado para o cérebro e convertido no neurotransmissor serotonina (regulador do sono) através de uma reação enzimática (cujo cofator é a vitamina B6) (83). A serotonina, por sua vez, é transformada em melatonina, mediante uma reação enzimática, tendo como cofator a vitamina B5 e o magnésio (102).

A dose ótima ainda não foi estabelecida, mas estudos (83) indicam que esta deve ser acima de 1 g para ter o efeito pretendido. Evidências indicam que o triptofano pode restaurar a fase não REM do sono (83).

O extrato de passiflora pode encurtar o tempo que leva adormecer, reduzir os despertares ao longo da noite e dar a sensação de um sono reparador. Além disso, ajuda a diminuir o stress e a ansiedade, possíveis causas da insónia. Contudo, não se sabe qual os componentes que estão no cerne destes efeitos. O mecanismo de ação, também, é desconhecido, mas especula-se que possa ser através do sistema gabaérgico, ou seja, que os constituintes deste composto se liguem aos recetores GABA A (110).

O magnésio é um relaxante muscular e um indutor do sono profundo, tendo-se verificado que uma das funções do magnésio era a regulação do ritmo circadiano. O magnésio melhora o tempo de latência (reduz) e de sono (aumenta). Indivíduos com níveis baixos de magnésio podem sofrer de insónia ou não terem um sono de qualidade. Djokic G, et al. (111) demonstram que o magnésio é eficaz no tratamento desta problemática. Este também pode aumentar a síntese de melatonina uma vez que se verificou um aumento da concentração de melatonina no soro, nos participantes que faziam suplementação somente com magnésio, noutros estudos (111).

2.8- Perspetivas para o futuro

Em Portugal, não se encontra disponível alguns medicamentos aprovados pela FDA, como o suvorexant, lemborexant, ramelteon e doxepina (91,103). Investigações realizadas demonstram que estes fármacos têm eficácia no tratamento da insónia, no entanto, são necessários mais estudos para clarificar esta situação. Inclusive, todos os fármacos mencionados anteriormente encontram-se presentes nas recomendações das *guidelines* da AASM (91).

No caso do ramelteon, em 2007, foi realizado um pedido à EMA, de uma autorização de introdução do mercado, de modo centralizado, referente a este medicamento. Em 2008, o comité dos medicamentos para uso humano (CHMP) adotou um parecer negativo, aconselhando a não comercialização. Deste modo, a empresa pediu uma reanálise do parecer, mas depois, decidiu retirar o pedido por meio de uma carta oficial, afirmando que iria realizar estudos para responder às questões levantadas pelo CHMP. Até ao presente ano, a empresa não voltou a requerer um novo pedido (112).

Outras possibilidades que se encontram em ensaios clínicos como sendo úteis para o tratamento da insónia são: o canabinol e o TS-142.

O canabinol tem sido reconhecido como uma potencial terapêutica. São necessários mais estudos para estabelecer a segurança e eficácia, neste âmbito. Até ao momento, não existem muitas pesquisas. Em 2022, estão a recrutar participantes para integrarem um estudo (113) de fase I, para averiguar se o canabidiol acarreta benefícios/efeitos terapêuticos no tratamento da insónia (104,113).

O TS-142, possível fármaco, integra a classe dos antagonistas dos recetores da orexina, encontrando-se em estudos de fase III. Estudos (114,115) indicam que é um potente antagonista de ambos os recetores da orexina, tendo sido desenhado com as seguintes propriedades farmacocinéticas - rápida absorção e tempo de semivida curto. De acordo, com um estudo realizado por Uchimura, et

al. (114), o TS-142 demonstrou que tinha eficácia quer na manutenção do sono, quer na diminuição do tempo de latência (114–116). Logo, pondera-se que possa ser utilizado para ambas as situações, dificuldade em adormecer e em manter o ato de dormir. Uchimura, et al. (114) verificaram que o TS-142, em doses terapêuticas, em princípio, não apresenta efeitos residuais no dia seguinte como sonolência. O número de eventos adversos reportados foi reduzido. Apesar de todos estes aspetos positivos são necessários mais estudos, com um número maior de participantes para comprovar estes resultados (114–116).

Atualmente, o desenvolvimento de novos fármacos incide muito na classe dos antagonistas dos recetores da orexina, tendo sido aprovado este ano, em Portugal, o primeiro medicamento desta classe.

A maioria dos fármacos utilizados para o tratamento da insónia foram aprovados, inicialmente, para outras indicações. Deste modo, a pesquisa futura de novos fármacos, e posterior, desenvolvimento, deveria recair em compostos dirigidos especificamente para esta patologia (104).

2.9- Conclusão

A insónia é uma patologia prevalente, cuja sua remissão é um processo complicado. Esta causa complicações no dia a dia, como fadiga, distúrbios emocionais, diminuição das capacidades, entre outros. Neste âmbito são necessários mais estudos aprofundados, quer em termos de fármacos e da sua eficácia, quer dos mecanismos fisiopatológicos da insónia, sendo necessário um maior número de investigações sobre os suplementos, em termos, de eficácia e segurança. O conhecimento sobre esta patologia é muito restrito e o nível de evidência, na sua maioria, é muito baixo, o que se reflete nas *guidelines*.

Recomenda-se que a utilização dos fármacos seja por um período curto, no entanto, na realidade verifica-se o oposto, não sabendo ao certo qual o efeito a longo prazo. Verificou-se, conforme dados adquiridos pela consultora *IQVIA XTrend* (117), que os portugueses gastaram, em média, 6,45 milhões de euros mensais em produtos para dormir, o que demonstra bem esta realidade. Assim, é necessária uma mudança de paradigma, priorizando a CBT-I e outras terapêuticas não farmacológicas, e em caso de necessidade, recorrer a medicamentos, por um curto período (117).

A descontinuação da medicação deve ser gradual, tendencialmente aliada à CBT-I, de modo a facilitar o processo. Se os doentes descontinuarem abruptamente a medicação para tratar a insónia, vão experienciar o efeito *rebound* (ressurgimento da insónia) durante vários dias.

Os farmacêuticos podem ter um papel ativo na educação da população, em geral, sobre uma higiene saudável do sono e do uso racional do medicamento, e aconselhar e ajudar a pessoa a entender a causa da insónia (104).

Conclusão global

O estágio é fundamental, pois representa uma das primeiras formas de contacto com a profissão farmacêutica e com a sua realidade, na qual temos a oportunidade de colocar em prática o conteúdo aprendido ao longo destes 5 anos. Constatamos a sua importância através dos diferentes desafios, tarefas, funções que se apresentam, no quotidiano.

No decorrer do estágio na farmácia hospitalar, integrei diferentes SF, o que me permitiu uma visão mais concreta e real das tarefas a ser realizadas e da sua importância. Compreendi a forma como contribuímos para o aumento da qualidade de vida dos doentes tal como para a minimização dos erros relacionados com a medicação.

Ao contactar com a farmácia comunitária verifiquei a primazia da comunicação. A comunicação é essencial para a realização de um bom atendimento, sendo o cerne para entendermos o que a pessoa está a sentir, o que pretende e como ajudá-la. Além disso, no decorrer do estágio surgiram diversos desafios, que me permitiram evoluir em termos pessoais e coletivos.

Com as atividades e projetos desenvolvidos concluí que é necessário acompanhar os avanços e os recuos científicos, de modo a auxiliarmos e a esclarecermos as dúvidas dos utentes.

Bibliografia

1. Farmácia Couto. Farmácia Couto- Mais de 100 anos de história. Farmácia Couto Website. [Online]. Available from: <https://farmaciacouto.com/inicio/farmacia-couto-95-anos-de-historia/> [Accessed 1 Set 2022]
2. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias, 2001
3. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Diário da República, 1.ª série, n.º 129, 2004. p. 3441–3445
4. Infarmed. Farmacopeia portuguesa 9. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008
5. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, Diário da República, 1.ª Série, n.º 153, 2004, 4016 - 4017
6. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, Prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, Diário da República, 1.ª Série, n.º 95, 2004, 2439-2441
7. Mansilha A. Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. Adv Ther [Internet]. 37. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
8. Mendes AP. Doença venosa crónica- Aliviar os sintomas e prevenir complicações. INFARMED. 2017; [Online] Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_doenca_venosa_cr onica_581032585a1ff7444ee21.pdf
9. Das A, Sil A, Kumar P, Neema S. Chronic venous disease. Part 2: diagnosis and treatment. Clinical and Experimental Dermatology. 2022; 47: 1240–55. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ced.15152>
10. Infarmed. Resumo das características do medicamento Clopidogrel. 2021
11. Infarmed. Resumo das características do medicamento Bupropiom. 2021
12. Interactions between bupropion/clopidogrel. Drugs.com. [Online] Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=440-0,705-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1 [Accessed 9 Set 2022]
13. Loer HLH, Türk D, Gómez-Mantilla JD, Selzer D, Lehr T. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Clopidogrel and Its Four Relevant Metabolites for CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, and CYP3A4 Drug–Drug–Gene Interaction Predictions. Pharmaceutics. 2022; 14(5). [Online] Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/5/915>

14. Bupropion. Drugbank, 2022. [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156> [Accessed 5 Set 2022]
15. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Giudice MM del, Cravidi C, et al. Food allergy: An updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomedica*. 2020; 91: 1–17. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023067/>
16. Food allergy. NHS, 2019. [Online] Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/food-allergy/> [Accessed 18 Set 2022]
17. Food allergy. MayoClinic. [Online] Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/food-allergy/symptoms-causes/syc-20355095> [Accessed 18 Set 2022]
18. Infarmed. Resumo das características do medicamento Epipen. 2021
19. Infarmed. Resumo das características do medicamento ANAPEN. 2017
20. Apresentação. CHUPorto. [Online] Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao> [Accessed 10 Mai 2022]
21. Serviços farmacêuticos. CHUPorto. [Online] Available from: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos> [Accessed 10 Mai 2022]
22. Heitman T, Day AJ, Bassani AS. Pediatric Compounding Pharmacy: Taking on the Responsibility of Providing Quality Customized Prescriptions. *Children*. 2019;6(66). [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560512/>
23. Gabapentin. PubChem. Gabapentin. PubChem [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin> [Accessed 20 Abr 2022]
24. Gabapentin. Drugbank [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996> [Accessed 20 Abr 2022]
25. Marriott JF, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*, Second Edition. London: Pharmaceutical Press, 2010. 978 0 85369 912 5
26. Freire G, Pousa LD, Carmen M. Boletín Farmacotecnia. Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, 2021
27. Jackson M, Lowey A. *Handbook of Extemporaneous Preparation*. London: Pharmaceutical Press, 2010. 978 0 85369 901 9
28. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8.^a ed. London: Pharmaceutical Press, 2017. 978 0 85711 271 2
29. Vázquez-Blanco S, González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Crespo-Diz C. pH determination as a quality standard for the elaboration of oral liquid compounding formula. *Farmacia Hospitalaria*. 2018;42(6):221–7. [Online] Available from: <http://www.aulamedica.es/fh/pdf/10932.pdf>
30. A.S.P.E.N. *Adult Nutrition Support Core Curriculum*, 3.^a ed. 2017

31. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Lacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clinical Nutrition*. 2018; 37(6):2344–53. [Online] Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)31167-1/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)31167-1/fulltext)
32. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(3):2–11. [Online] Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/34/Supplement_3/iii2/5652181
33. Campese VM, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney International Supplements*. 2016; 6: 16–19. [Online] Available from: [https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(16\)00004-6/fulltext](https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(16)00004-6/fulltext)
34. Mesotten D, Joosten K, Van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clinical Nutrition*. 2018; 37(6):2337–2343. [Online] Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30215-2/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30215-2/fulltext)
35. Drug Interaction Report. Drugs.com. 2022 [Online] Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2296-0,2051-0,2221-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1 [Accessed 15 Set 2022]
36. Drug Interaction Checker. Medscape. [Online] Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [Accessed 15 Set 2022]
37. Moore J, Saadabadi A. Selegiline. StatPearls Publishing, 2022. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526094/> [Accessed 15 Set 2022]
38. Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. StatPearls Publishing, 2022. [online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/> [Accessed 15 Set 2022]
39. Venlafaxine. DrugBank. [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00285> [Accessed 15 Set 2022]
40. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *American Journal of Medicine*. 2018; 131(11): 1382e1-1382e6. [Online] Available from: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30402-9/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30402-9/fulltext)
41. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surgical Clinics of North America*. 2015; 95(6): 1105–1122. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610915001401?via%3Dihub>
42. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1):17–30. [Online] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(19\)30333-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(19)30333-4/fulltext)

43. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017; 92(7): 1088–1103. [Online] Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30313-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30313-0/fulltext)
44. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res*. 2020; 3:48–48. [Online] Available from: <https://dmr.amegroups.com/article/view/6855/html44>. Ghazi LJ, Roy PK. Crohn Disease [Internet]. *Medscape*. 2019 [citado 2022 Jun 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview#a5>
45. Ghazi LJ, Roy PK. Crohn Disease [Internet]. *Medscape*. 2019 [citado 2022 Jun 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/172940-overview#a5>
46. Basson, MD. Ulcerative Colitis. *Medscape*, 2022 [Online] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/183084-overview#a6> [citado 10 Jun 2022]
47. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1):4–22. [Online] Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479>
48. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022; 16(1):2–17. [Online] Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/1/2/6390052>
49. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *The Medical journal of Australia*. 2018; 209(7): 318–323. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja17.01001>
50. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2021; 325(1): 69–80. [Online] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2774686>
51. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2017; 44(4): 673–692. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454317301045?via%3Dihub>
52. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017; 389 (10080): 1756–1770. [Online] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32126-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32126-2/fulltext)
53. COLITE ULCEROSA. Pfizer, 2022 [Online] Available from: <https://www.pfizer.pt/colite-ulcerosa> [Accessed 10 Jun 2022]
54. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation Abstract. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1193-2000 [Online] Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102035?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

55. Serviço Nacional de Saúde, Relatório do Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2020, 2020. CONSUMO DE TABACO EM PORTUGAL DIMINUIU NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS. Disponível em: <https://www.hevora.min-saude.pt/2021/06/25/consumo-de-tabaco-em-portugal-diminuiu-nos-ultimos-cinco-anos/>
56. Portugal é um país de fumadores? Estamos entre os que menos fumam na UE. Idealista, 2021. [Online] Available from: <https://www.idealista.pt/news/financas/economia/2021/11/15/49727-portugal-e-um-pais-de-fumadores-estamos-entre-os-que-menos-fumam-na-ue>
57. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation in Medium-Dependent Workers. J Smok Cessat. 2008;3(1):57–62. [Online] Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-smoking-cessation/article/abs/doubleblind-randomised-placebocontrolled-trial-of-cytisine-for-smoking-cessation-in-mediumdependent-workers/FD545EF13935E1F029600D6D1BC8A3DD>
58. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2021. NO ANO DE 2019, EM PORTUGAL, MAIS DE 10% DAS MORTES FORAM PROVOCADAS PELO TABACO. Disponível em: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/no-ano-de-2019-em-portugal-mais-de-10-das-mortes-foram-provocadas-pelo-tabaco>
59. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019; 114(11): 1951–69. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.14721>
60. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. Br J Pharmacol. 2010; 160(2): 334–345. [Online] Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x>
61. Ordem dos Farmacêuticos, 2019. Cessação tabágica I Terapêutica farmacológica. Disponível em: [\[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cessacao_tabagica_i_4969912365cb73285a1d39.pdf\]](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cessacao_tabagica_i_4969912365cb73285a1d39.pdf)
62. Nunes E. PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO TABAGISMO. Direção-Geral da Saúde. 2019 [Online] Available from: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1133746-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABArySzItzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>

63. Rigotti NA. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults. UpToDate, 2022. [Online] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-smoking-cessation-in-adults>
64. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016; 387 (10037):2507–20. [Online] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30272-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30272-0/fulltext)
65. Rollema H, Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. *Psychopharmacology*. 2018; 235(9): 2479–2505. [Online] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-018-4921-9>
66. Infarmed determinou suspensão imediata do medicamento Champix. Netfarma, 2021. [Online] Available from: <https://www.netfarma.pt/infarmed-determinou-suspensao-imediata-do-medicamento-champix/>
67. European Medicines Agency, 2021. CHAMPIX (varenicline) - lots to be recalled due to presence of impurity N-nitroso-varenicline above the acceptable intake limit. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-champix-varenicline-lots-be-recalled-due-presence_en-0.pdf
68. Thomas D, Farrell M, McRobbie H, Tutka P, Petrie D, West R, et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytisine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: a study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial. *Addiction*. 2019; 114(5):923–933. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.14541>
69. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116(10): 2847–2858. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15489>
70. Infarmed, de 23/07/2021. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia Citisiniclina 1,5 mg comprimidos. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>
71. Committee for Medicinal Products for Human Use. Champix: EPAR- Scientific Discussion. European Medicines Agency, 2006. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/champix-epar-scientific-discussion_en.pdf
72. Committee for Medicinal Products for Human Use. Champix: EPAR- Product Information. EMEA/H/C/000699. European Medicines Agency, 2021. [Online] Available from:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/champix-epar-product-information_en.pdf
73. Committee for Medicinal Products for Human Use. Champix-H-C-699-II-0074: EPAR-Assessment report- Variation. EMEA/H/C/000699/II/0074. European Medicines Agency, 2019. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/champix-h-c-699-ii-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 74. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(25): 2353–2362. [Online] Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407764?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
 75. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2021; 326(1): 56–64. [Online] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
 76. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacological Reports*. 2006; 58(6): 777-798. [Online] Available from: http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2006/6_777.pdf
 77. Australian New Zealand Clinical Trials Registry, Trial registered on ANZCTR, 2016. A non-inferiority trial of cytisine versus varenicline for smoking cessation. Available from: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12616001654448>
 78. Australian Government, Australian Clinical Trials, 2016. A non-inferiority trial of cytisine versus varenicline for smoking cessation. Available from: https://www.australianclinicaltrials.gov.au/anzctr_feed/result?searchText=ACTRN12616001654448&purposeOfStudy=&recruitmentStatus=Recruiting&phase=ðicsApproval=Yes&gender=&healthyVolunteers=&recruitmentSites=&healthConditions=&ageGroup=&recruitmentCountries=Australia&studyType=&conditionCategory=All&conditionCode=&paging=20&page=0
 79. Infarmed. Detalhes do Medicamento: Champix. Infomed, 2006
 80. Infarmed. Detalhes do Medicamento: Nicorette. Infomed, 1987
 81. Infarmed. Detalhes do Medicamento: Dextazin. Infomed, 2021
 82. Dextazin. Aflofarm, 2021. [Online] Available from: <https://www.dextazin.pt/> [Accessed 20 Ago 2022]
 83. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev*. 2022; 80(2): 306–316. [Online] Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/80/2/306/6263432?redirectedFrom=fulltext&login=false>

84. Sleep Disorders. MedlinePlus, 2020. [Online] Available from: <https://medlineplus.gov/sleepdisorders.html> [Accessed 11 Set 2022]
85. Peralta R. Dormir muito ou dormir bem?. Associação Portuguesa de Sono, 2020. [Online] Available from: <https://www.apsono.com/pt/noticias/noticias-do-sono/24-noticias/noticias-do-sono/387-dormir-muito-ou-dormir-bem> [Accessed 11 Set 2022]
86. Quantas horas deve o seu filho dormir?. AdvanceCare, 2022. [Online] Available from: <https://www.advancecare.pt/pt-pt/para-si/blog/artigos/quantas-horas-deve-o-seu-filho-dormir> [Accessed 11 Set 2022]
87. Pacheco D. Sleep Disorders. Sleep Foundation. 2020. [Online] Available from: <https://www.sleepfoundation.org/sleep-disorders> [Accessed 11 Set 2022]
88. Suni E. Insomnia. Sleep Foundation, 2022. [Online] Available from: <https://www.sleepfoundation.org/insomnia> [Accessed 11 Set 2022]
90. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 ;26(6): 675–700. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.12594>
91. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2017; 13(2):307–349. [Online] Available from: <https://jcsn.aasm.org/doi/10.5664/jcsn.6470>
92. Riemann D, Benz F, Dressle RJ, Espie CA, Johann AF, Blanken TF, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *Journal of Sleep Research.* 2022; 31(4) [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsr.13604>
93. Liu MT. Current and emerging therapies for insomnia. *Am J Manag Care.* 2020; 26(4): S85–90. [Online] Available from: <https://www.ajmc.com/view/current-and-emerging-therapies-for-insomnia>
94. Pinto A. Quase metade dos adultos com mais de 25 anos dorme menos de seis horas por dia. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2019. [Online] Available from: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/ci_dia-mundial-do-sono-2019.pdf [Accessed 14 Set 2022]
95. Soares Tiago. O nosso mal é o sono. *Expresso*, 2019. [Online] Available from: <https://expresso.pt/sociedade/2019-06-30-O-nosso-mal-e-o-sono> [Accessed 14 Set 2022]
96. Suni E. Stages of Sleep. Sleep Foundation, 2022. [Online] Available from: <https://www.sleepfoundation.org/stages-of-sleep> [Accessed 14 Set 2022]
97. Dopheide J. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020; 26(4): S76–84. [Online] Available from: <https://www.ajmc.com/view/insomnia-overview-epidemiology-pathophysiology-diagnosis-and-monitoring-and-nonpharmacologic-therapy>

98. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015; 147(4): 1179–1192. [Online] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388122/pdf/chest_147_4_1179.pdf
99. Rosenberg R, Citrome L, Drake CL. Advances in the treatment of chronic insomnia: A narrative review of new nonpharmacologic and pharmacologic therapies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021; 17: 2549–2566. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354724/>
100. Bollu PC, Kaur H, Pradeep Bollu MC. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019; 116(1): 68-75. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390785/>
101. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. 2020; 25. [Online] Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2515690X20967323>
102. Zuraikat FM, Wood RA, Barragán R, St-Onge MP. Sleep and Diet: Mounting Evidence of a Cyclical Relationship. *Annual Review of Nutrition*. 2021; 41: 309-332. [Online] Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-120420-021719>
103. Ordem dos Farmacêuticos, 2021. PERTURBAÇÕES DO SONO: INSÓNIA. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set_2021_9312507706189359b9d9cd.pdf
104. Neubauer DN. Pharmacotherapy for insomnia in adults. UpToDate, 2022. [Online] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults> [Accessed 13 Set 2022]
105. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, Lei de Combate à Droga, Diário da República, 1.ª Série, n.º 18, 1993
106. Euchler AF, Finlay G, Hoppin AG. What's new in sleep medicine. UpToDate, 2022. [Online] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/whats-new-in-sleep-medicine> [Accessed 13 Set 2022]
107. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, A Bassetti CL, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022; 21: 125-139. [Online] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00436-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00436-1/fulltext)
108. K. Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *American Journal of Medicine*. 2019; 132(3): 292–299. [Online] Available from: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30944-6/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30944-6/fulltext)

109. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Medicine*. 2006; 119(12): 1005–1112. [Online] Available from: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(06\)00275-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(06)00275-0/fulltext)
110. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Science*. 2017;10(3):96–100. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699852/pdf/ssci-10-03-0096.pdf>
111. Djokic G, Vojvodić P, Korcok D, Agic A, Rankovic A, Djordjevic V, et al. The effects of magnesium – melatonin-vit B complex supplementation in treatment of insomnia. *J Med Sci*. 2019; 7(18): 3101–3105. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6910806/pdf/OAMJMS-7-3101.pdf>
112. European Medicines Agency, 2008. Takeda withdraws its marketing authorisation application for Ramelteon. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/takeda-withdraws-its-marketing-authorisation-application-ramelteon>
113. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials, NCT05344170, de 25/04/2022. Cannabinol Use in Patients With Insomnia Disorder (CUPID). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344170?term=Cannabinol&cond=Insomnia&draw=2&rank=1>
114. Uchiyama M, Kambe D, Imadera Y, Kajiyama Y, Ogo H, Uchimura N. Effects of TS-142, a novel dual orexin receptor antagonist, on sleep in patients with insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Psychopharmacology*. 2022; 239(7): 2143–2154. [Online] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9205809/pdf/213_2022_Article_6089.pdf
115. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials, NCT05453136, de 12/07/2022. Phase III Study of TS-142 in Patients With Insomnia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05453136?term=TS-142&cond=Insomnia&draw=2&rank=4>
116. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials. TS-142 | Insomnia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Insomnia&term=TS-142&cntry=&state=&city=&dist=>
117. Portugueses gastaram 77,43 milhões de euros em medicação para dormir em 2021. *Expresso*, 2022. [Online] Available from: <https://expresso.pt/sociedade/2022-03-18-Portugueses-gastaram-7743-milhoes-de-euros-em-medicacao-para-dormir-em-2021-6ce88b29> [Accessed 14 Set 2022]
118. Nahata MC. Development of Two Stable Oral Suspensions for Gabapentin. *Pediatric Neurology*. 1999; 20(3) :195-197. [Online] Available from: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(98\)00134-9/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(98)00134-9/fulltext)
119. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019; 12. [Online] Available from:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178646919873925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Anexos

Anexo 1: Proposta de *flyer*, para entrega aos utentes, de modo a aumentar a sua literacia sobre a DVC

Doença Venosa Crónica

O QUE É A DOENÇA VENOSA CRÓNICA?

É uma doença progressiva, persistente, muito predominante na população, que na maioria das vezes não está diagnosticada. O retorno sanguíneo encontra-se comprometido (regresso do sangue ao coração), devido a um mau funcionamento das veias.

É UMA DOENÇA CRÓNICA?

O principal objetivo do tratamento consiste na redução dos sintomas e no aumento da qualidade de vida do doente. Assim, como não tem cura (permanece para o resto da vida), é uma doença crónica.

QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO PARA O SURGIMENTO DESTA DOENÇA?

Gravidade

Sedentarismo

Idade

Permanecer durante um período prolongado num local quente

Excesso de peso

História familiar

Sexo feminino

Exposição solar prolongada bem como banhos com água quente por um período longo ou mesmo as saunas

Roupa demasiado apertada

Fumar regularmente

Usar sapatos rasos ou com salto

Muitas horas sentada ou em pé

QUAIS SÃO OS SINTOMAS CARACTERÍSTICOS?

- Dor de pernas ou desconforto, ao final do dia
- Sensação de pernas cansadas ou pesadas
- Pernas e tornozelos inchados
- Depressão e ansiedade, devido principalmente à estética
- Dormência nas pernas ou comichão

QUAIS SÃO OS SINAIS CLÍNICOS MAIS FREQUENTES?

Veias reticulares e telangiectasias

Varizes

Edema

Alterações da pele

Úlceras venosas

PORQUÊ QUE OS SINTOMAS SÃO MAIS PREVALENTES NA ÉPOCA DO VERÃO?

No verão as temperaturas aumentam. O calor dilata as veias, dificultando o retorno do sangue das pernas até ao coração (dificultando a circulação venosa). O sangue começa-se a acumular nos membros inferiores.

Fonte: Maeseneer MG, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery [2022 Jan 11]; 63(2): 184-267. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>

QUAIS SÃO AS MEDIDAS QUE DEVEMOS ADOTAR PARA PREVENIR ESTE EVENTO?

Algumas medidas que devemos adotar para prevenir a doença venosa crônica:



Praticar exercício físico, como caminhadas, natação, bicicleta... pois estimula a contração muscular e por conseguinte a circulação venosa. Em contrapartida, evitar fazer desportos, que obriguem a muito esforço, já que levam à diminuição do retorno venoso

Profissões que impliquem estar muito tempo seguido em pé ou sentado, tentar intercalar ou fletir as pernas



Procurar ambientes mais frescos, que estimulam a circulação venosa
Passar água fria nas pernas para aliviar a dor e a sensação de pernas pesadas



Fazer uma alimentação rica em fibras, minerais, vitaminas em detrimento de gorduras e açúcares
Fazer uma boa hidratação

Preferir roupas mais largas

Evitar sapatos rasos ou de salto alto



Realizar massagens de baixo para cima para estimular o retorno venoso

Realizar movimentos com as pernas como pedalar, fazer a sua elevação ou colocar-se em bicos dos pés



Deixar de fumar

AQUANDO DIAGNOSTICADO QUAIS OS CUIDADOS QUE DEVEMOS TER?

Com movimentos de baixo para cima, massajar as pernas. Pode-se auxiliar com um creme ou gel tópico para diminuir a sensação de pernas cansadas e pesadas.

Tratamento farmacológico: fármacos venotônicos, que podem ser naturais ou sintéticos. Ambos atuam de forma a diminuir a inflamação e a permeabilidade capilar, bem como aumentando o tônus venoso, melhorando a circulação venosa

Utilizar meias ou ligaduras de compressão que facilitam o retorno venoso, ao promover a contração dos músculos inferiores, previnem o aparecimento de edema e, por fim, promovem a oxigenação dos tecidos.

DICAS PARA CALÇAR UMA MEIA DE COMPRESSÃO?

- 1-Inserir a mão na meia com a palma da mão para cima, com o calcanhar da meia virado para baixo
- 2-Quando chegar ao calcanhar da meia, segure neste e inverta a meia
- 3-Colocar a meia, até chegar ao calcanhar do pé
- 4-Puxar devagar a meia ao longo da perna

Anexo 2: Ficha de preparação

Nome: Suspensão oral de Gabapentina 100mg/ml

Teor em Substância ativa: 100 mg/ml

Quantidade a preparar: 100 ml

Forma farmacêutica: suspensão oral

Data a preparar:

Número do lote:

Prazo de utilização: 30 dias(27)

1. Matéria-prima (25–28)

Matérias-primas	Origem	Lote nº	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador
Cápsulas de gabapentina de 400mg				10g	10g		
Aroma de morango				3gotas	3gotas		
Metilparabeno a 0,1%				0,1g	0,1g		
Metilcelulose 1%				50 ml	50ml		
Xarope simples		-----	-----	q.b 100ml	q.b 100ml		

2. Materiais utilizados

Material	Quantidade
Almofariz de porcelana e pilão	1
Proveta graduada e rolhada	1
Frasco de vidro âmbar 100ml	1
Papel indicador de pH	1
Funil	1
Vareta de vidro	1

3. Preparação (25,26)

Técnica operatória	Rubrica do operador
Verificar o estado de limpeza da banca e do material a utilizar.	
Abrir as cápsulas, retirando o conteúdo para um almofariz de porcelana. Triturar a pó fino e uniforme.	
Ir, adicionando, aos poucos, a solução de metilcelulose a 1%, com metilparabeno a	

0,1%.	
Adicionar uma pequena quantidade de xarope simples.	
Transferir a solução para uma proveta graduada de 100ml, com auxílio de uma vareta, lavando o almofariz com xarope simples.	
Perfazer o volume final com xarope simples e adicionar o aromatizante.	
Homogeneizar.	
Acondicionar e rotular o frasco.	
Limpar o material utilizado e a banca	

4.Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica Operador
Cor	Branca		
Aspeto	Facilmente redispersível		
pH	6-8 (29,118)		
Quantidade	_____ml ($\pm 5\%$)		

5.Acondicionamento

Frasco de vidro âmbar de 100ml

6.Condições de conservação

A suspensão é estável durante 30 dias, se conservada à temperatura ambiente. (27)

7.Rotulagem

Nome: Suspensão oral de gabapentina 100mg/ml

Nome do doente:

Data de preparação:

Prazo de utilidade: 30 dias

Lote: xxxxx

Conservação: Conservar à temperatura ambiente, em ambiente seco e ao abrigo da luz.

Informação adicional: Agitar antes de usar. Manter fora do alcance e da vista das crianças. Apenas para uso oral.

Posologia: De acordo com a indicação médica.

Composição: Cada ml contém 100mg de gabapentina. Contém parabenos e sacarose.

Via de administração: oral

Identificação dos serviços farmacêuticos e do farmacêutico diretor técnico:

Aprovado _____

Rejeitado _____

Diretor técnico: _____

Anexo 3: Caso clínico do CHUPorto



Introdução ao caso clínico

Gênero

Feminino

Idade

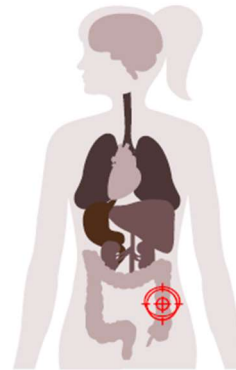
24 anos

Diagnóstico

Colite Ulcerosa (Pancolite) e Doença de Crohn

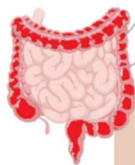
Tratamento atual

Adalimumab, Maltofer e Ácido fólico



Doença Inflamatória Intestinal

Inflamação crônica do trato gastrointestinal, acompanhada de uma resposta exacerbada e aparentemente inusitada do sistema imunitário.



Colite Ulcerosa

Inflamação e ulceração do cólon.

Limitada à mucosa.

Localização contínua.



Doença de Crohn

Afeta qualquer segmento do trato gastrointestinal, principalmente o íleo.

Transmucosa.

Localização descontínua.



Sintomas em comum: diarreia, dor abdominal, febre, perda ponderal e sintomas extra-intestinais.

Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal

Característico dos países **industrializados**;
Tem vindo a aumentar significativamente nos **países em desenvolvimento**;

Evolução da Doença Inflamatória Intestinal ao longo dos anos:



Epidemiologia

Tab. 1. Epidemiologia da Colite Ulcerosa e Doença de Crohn

Incidência	Doença	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Localização geográfica		Países industrializados.	Países industrializados. <i>Nota:</i> Na Europa existe um gradiente norte/sul e oeste/este.
Idade		20-30 anos ou 60-70 anos.	1º pico: 15-30 anos; 2º pico: 60-70 anos (principalmente mulheres)
Género		Equitativa. <i>Nota:</i> A partir dos 45 anos pode haver uma ligeira tendência para surgir no sexo masculino.	Feminino. <i>Nota:</i> Nas faixas etárias pediátricas verifica-se maior relevo no sexo masculino.
Etnia		Pessoas brancas, sendo que nos judeus Ashkenazi é cerca de 2-4x maior.	Pessoas brancas.

Fisiopatologia – Colite Ulcerosa

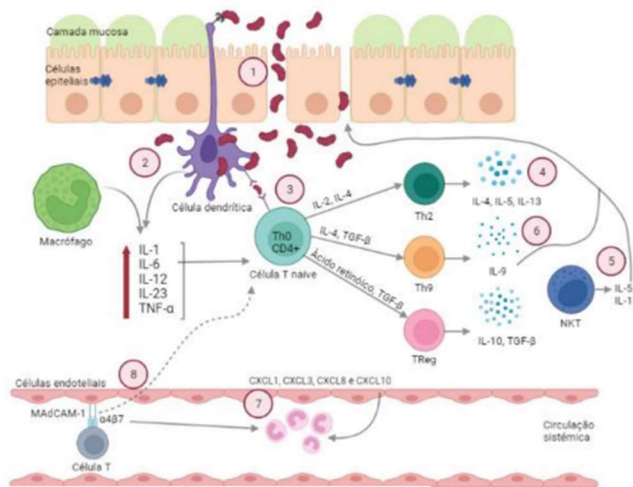


Fig. 1. Fisiopatologia da Colite Ulcerosa.

1. Comprometimento da barreira epitelial e da camada mucosa.
2. Ativação das células apresentadoras de antígeno (APCs).
3. Diferenciação das células T CD4+ *naive* em células Th2, Th9 e TReg.
4. Expressão de várias citocinas, entre elas a IL-4, IL-5 e IL-13.
5. IL-13, também produzida pela células NKT, é responsável pela indução da apoptose das células epiteliais e alteração proteica das *tight junctions*.
6. IL-9, produzida pela Th9, impede a cicatrização das feridas na mucosa.
7. Recrutamento exacerbado de leucócitos circulantes.
8. Perpetuação do ciclo inflamatório.

5

Fisiopatologia – Doença de Crohn

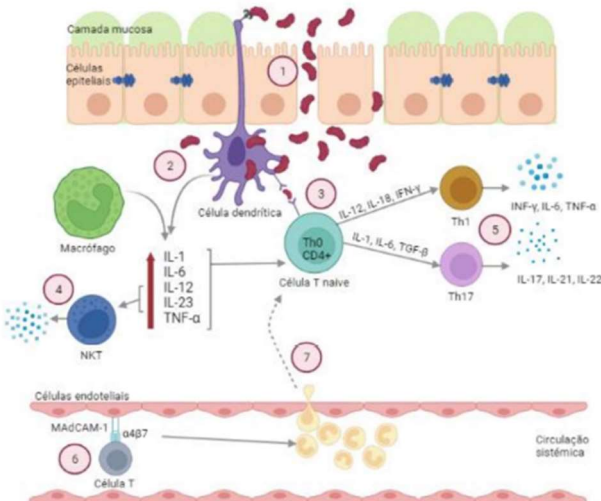
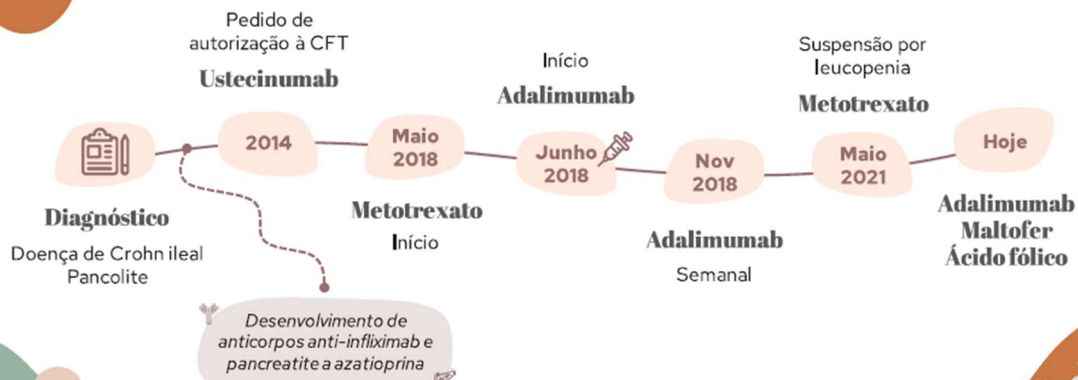


Fig. 2. Fisiopatologia da Doença de Crohn.

1. Comprometimento da barreira epitelial e da camada mucosa.
2. Ativação das células apresentadoras de antígeno (APCs).
3. Diferenciação das células T CD4+ *naive* em células Th1 e Th17.
4. A produção de IL-12 e IL-23 pelos macrófagos ativam as células Natural Killer (NKT).
5. As citocinas pró-inflamatórias produzidas pela Th1 e Th17 perpetuam o ciclo inflamatório pela ativação excessiva de outras células.
6. Recrutamento exacerbado de leucócitos circulantes.
7. Influxo das células T para a lâmina própria.

6

História terapêutica



CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

Guidelines – Colite Ulcerosa

Objetivos do tratamento:

- Controlo da inflamação da mucosa intestinal;
- Melhoria dos sintomas e da qualidade de vida do doente.

Manutenção

- Recomenda-se o uso de aminosalicilatos orais/tópicos;
- Doentes que fazem inicialmente corticosteroides devem passar para as tiopurinas;
- Aconselha-se a continuidade do Anti-TNF- α utilizado na primeira fase;
- Se o doente iniciar a terapêutica com Ustekinumab, Vedolizumab ou Tofacitinib deve manter.

Nota: Na indução da remissão não se aconselha o uso de tiopurinas, em monoterapia.

Indução da remissão

Leve a moderada

- Aminosalicilatos (tópicos ou oral);
- Corticosteroides tópicos.

Moderada a grave

1ª Linha

- Prednisolona oral.

2ª Linha

- Inibidores do TNF- α (Infliximab, Adalimumab).

3ª Linha

- Ustekinumab, Vedolizumab ou Tofacitinib.

Guidelines – Doença de Crohn

Objetivos do tratamento:

- Controlar os sintomas;
- Induzir a remissão;
- Minimizar os efeitos sistêmicos;
- Evitar hospitalizações.

Manutenção

- Os imunomoduladores e os agentes biológicos são os mais efetivos para manter a remissão;
- Recomenda-se a continuação do mesmo agente biológico;
- Os aminosalicilatos e os corticosteroides não são recomendados devido ao risco de reações adversas graves.

Neste caso, deve-se passar para os imunomoduladores (tiopurinas ou metotrexato).

Indução da remissão

Leve a moderada

■ Budesonida.

Nota: De acordo com as Guidelines da ECCO, a sulfasalazina e 5-ASA não têm evidência terapêutica.

Moderada a grave

1ª Linha

- Corticosteroides orais;
- Corticosteroides orais + imunomoduladores.

2ª Linha – Terapêutica biológica

- 1ª Opção: Inibidores do TNF- α (Infliximab, Adalimumab).
- 2ª Opção: Ustecinumab ou Vedolizumab.

A terapêutica apenas com tiopurinas não é efetiva na indução da remissão. Assim, aconselha-se a utilização concomitante com corticosteroides orais, no início.

A combinação Anti-TNF- α + imunomoduladores é mais efetiva que o uso isolado de um Anti-TNF- α . (ex: Infliximab + Azatioprina)

Ustecinumab

Nome comercial STELARA®

- Y Anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano
- Y Atua na subunidade da proteína p40 da IL-12 e IL-23
- Y Impede a ativação das células NK e T
- Y Interrompe as vias de sinalização Th1 e Th17

Classificação ATC

- L Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
- L04 Imunossupressores
- L04A Imunossupressores
- L04AC Inibidores da interleucina
- L04AC05 Ustecinumab

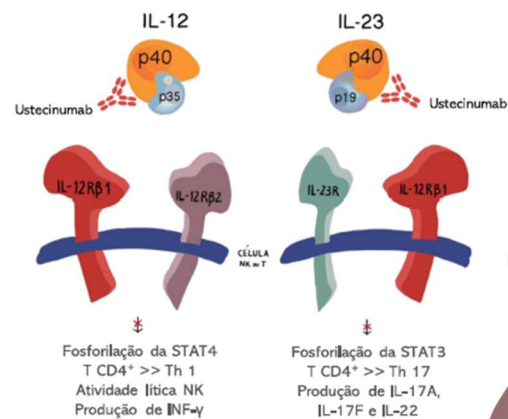


Fig. 3. Mecanismo de ação do ustecinumab

EMA, RCM. SteLara: Ustecinumab (2022).
 Pagnini C, Piazzi T, Corbelli F. Novel Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Anti-Tumor Necrosis Factor (2019).
 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index, Ustecinumab (2021).
 Benson JM, Peck TD, Sullivan BU, et al. Discovery and mechanism of ustecinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders (2017).

Indicações



Psoríase em placas **moderada a grave**

Em adultos que não obtiveram resposta, que são intolerantes ou que têm contraindicações para outras terapêuticas sistêmicas, tais como ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA.

Psoríase em placas pediátrica **moderada a grave**

Em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos, quando são intolerantes ou inadequadamente controlados por outras terapêuticas sistêmicas ou fototerapias.

Artrite psoriática ativa

Isoladamente ou em combinação com MTX, em adultos que tenham obtido uma resposta terapêutica inadequada a DMARDs não biológicos.

PUVA: psoraleno e radiação ultravioleta A | DMARDs: medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença

11

Indicações

Dose de manutenção SC



Dose de indução IV



Colite Ulcerosa ativa **moderada a grave**

Em adultos que obtiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou mostraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou um biológico ou têm contraindicações para terapêuticas.

Doença de Crohn ativa **moderada a grave**

Em adultos que obtiveram resposta inadequada, deixaram de responder ou mostraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α ou têm contraindicações para essas terapêuticas.

EMA. RCM Stelara. Ustekinumab (2022).
Fonseca A, Clemente M, Myles J, et al. Ustekinumab Is Associated with Real-World Long-Term Effectiveness and Improved Health-Related Quality of Life in Crohn's Disease. (2022).
Fonseca A, Clemente M, Myles J, et al. Prospective observational study on Stelara (ustekinumab) assessing effectiveness in Crohn's disease (PROSE): a 10-week follow-up. (2022).

12

Posologia e Utilização

Colite Ulcerosa e Doença de Crohn

Dose única de indução IV ajustada ao peso corporal

Peso corporal	Dose recomendada*	Nº de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
< 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

* Aproximadamente 6 mg/kg

Dose de manutenção SC



90 mg

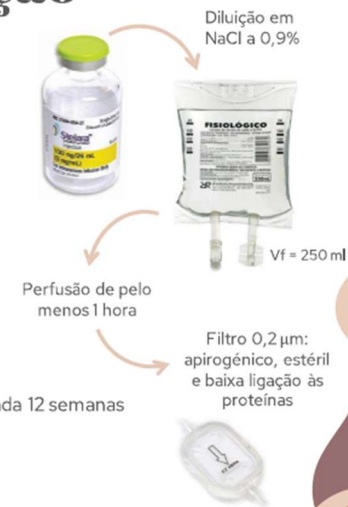
8 semanas após a dose IV

A cada 12 semanas

Idosos ≥ 65 anos

? Compromisso renal e hepático | População pediátrica < 18 anos

EMA, RCM Stelara, Urokinase (2022)



13

Tratamento atual

Adalimumab

Inibidor do TNF-α

- ▶ DC ativa, moderada a grave, que não responde a corticosteroide e/ou imunossupressor; intolerância ou contraindicação.
- ▶ CU ativa, moderada a grave, com resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA); intolerância ou contraindicação.

Administração SC
semanal de 40 mg

Maltofer

- ▶ Pessoas com DII têm elevado défice de ferro.
- ▶ Absorção GI diminuída devido inflamação crónica, à ressecção do intestino, à malnutrição resultante da doença e à perda de sangue.
- ▶ Aumento dos níveis de hepcidina diminui a quantidade de ferro circulante.

1 ampola PO/dia

Ácido fólico

- ▶ Pessoas com DII ingerem quantidades insuficientes de ácido fólico devido à inflamação acentuada.
- ▶ A deficiência em folato poder levar ao desenvolvimento de hiper-homocisteinemia.
- ▶ Suplementação com ácido fólico em doentes com DII é importante para evitar o aparecimento de neoplasias.

1-5 mg PO/dia

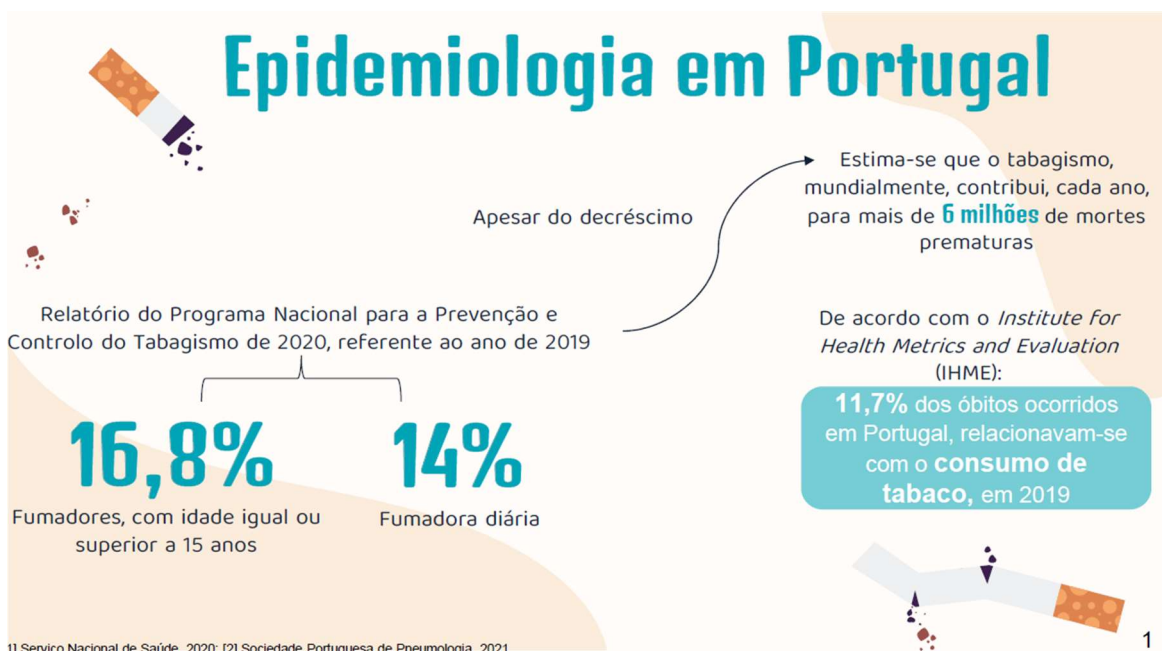
EMA, RCM Humira, Adalimumab (2022)
Munoz et al. Folate deficiency in inflammatory bowel disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment (2017)
Deloughery TG. Iron Deficiency Anemia (2007)
Capoen JM, Combe C, Li de Franco A et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management (2017)

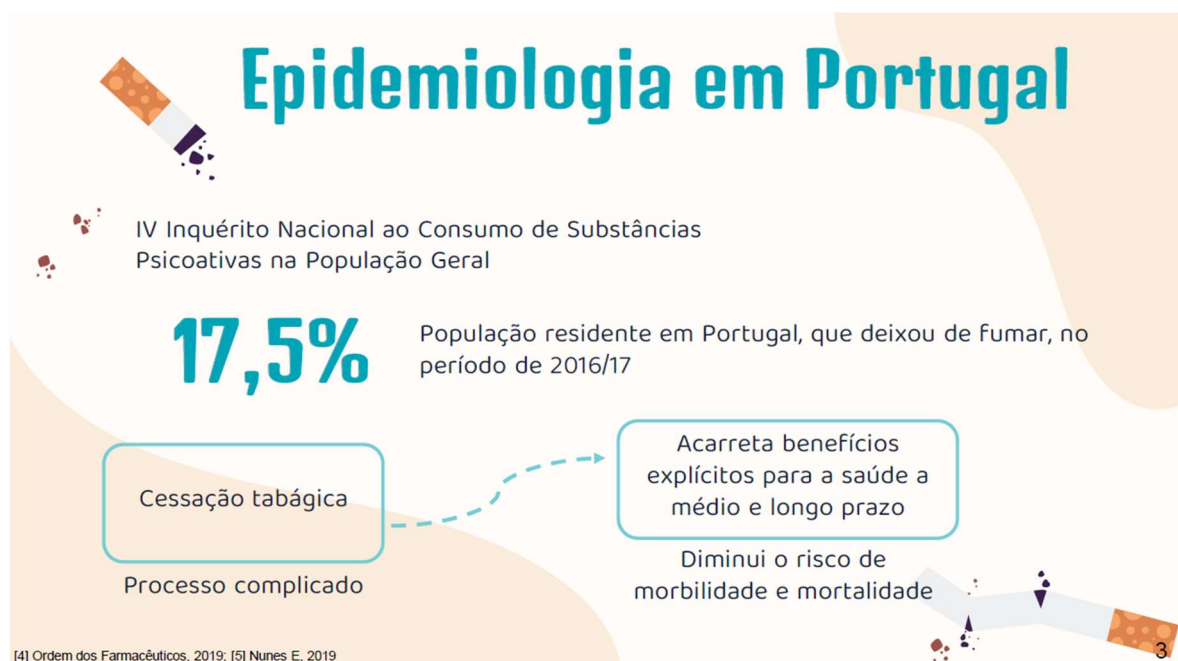
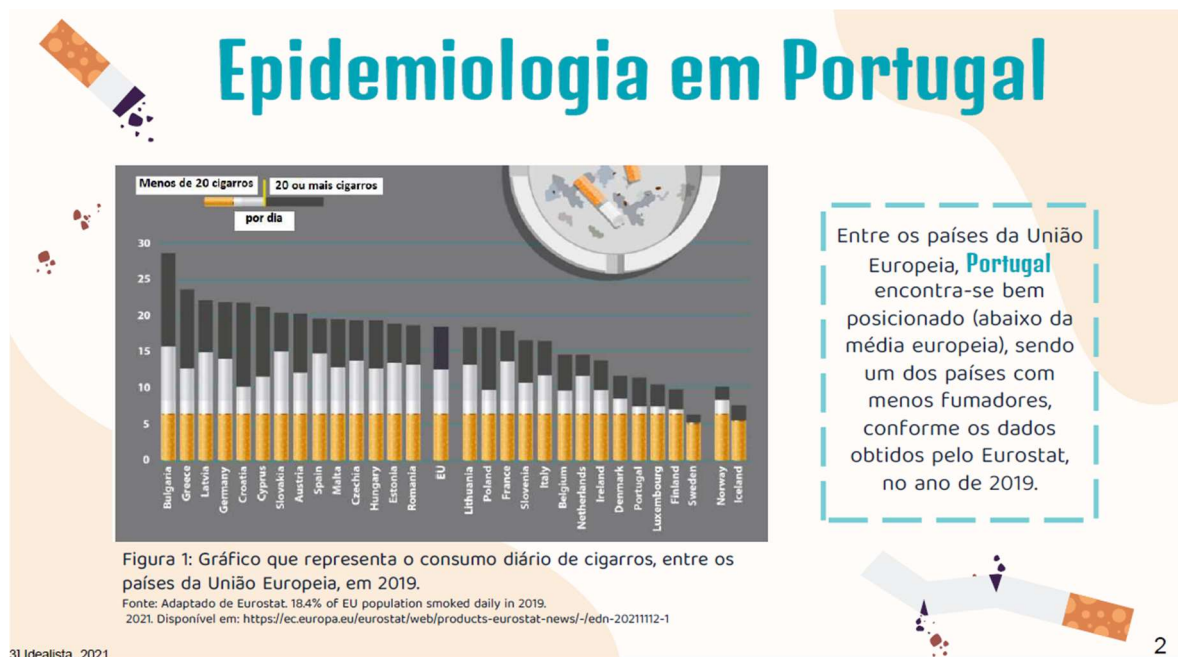
Inflamm Bowel Dis. 2016;22(12):2511-2518.
Donnan CF, Yarn LH, Loh S. Nutritional management of Crohn's disease (2003)
KIM, Kiem, I. Folate Deficiency (2022)

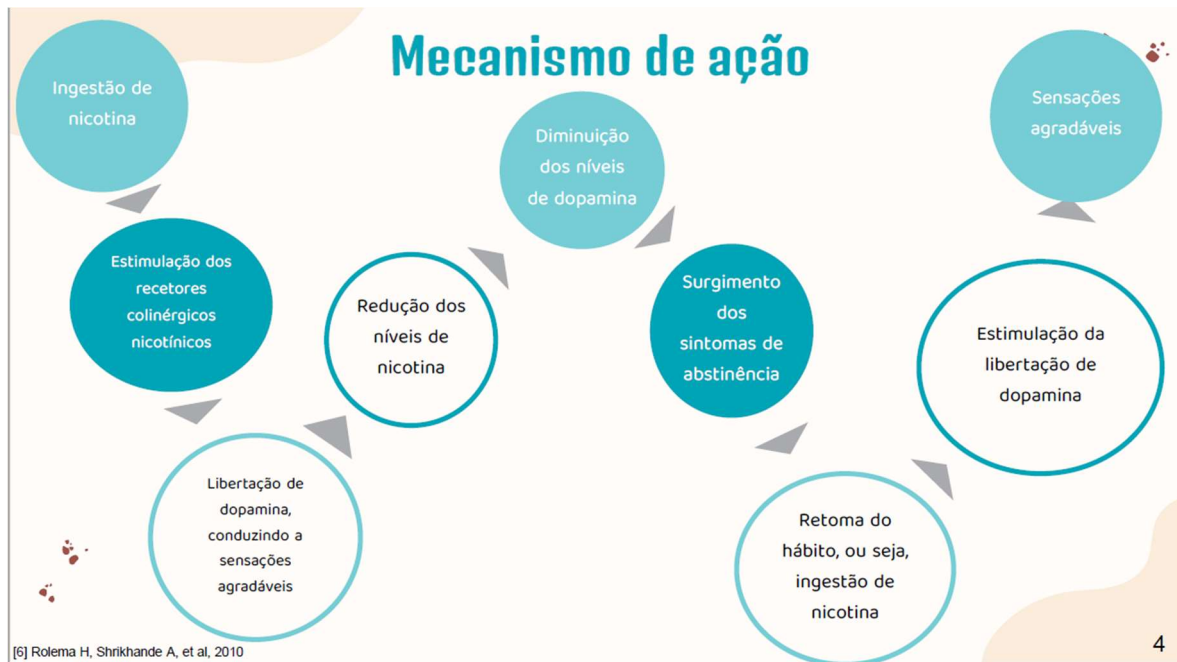
14



Anexo 4: Formação Interna à equipa da Farmácia Couto, no âmbito da cessação tabágica







Arsenal terapêutico

Nicotina

Alcaloide, proveniente da planta do tabaco (*Nicotiniana tabacum*).

Está comercializada em diferentes formas farmacêuticas:

- Gomas;
- Sistemas e adesivos transdérmicos;
- Solução para pulverização bucal

Vareniclina

Aprovada em 2006 pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA)

Bupropiom

Comercializado, primeiramente, como antidepressivo, tendo sido, depois, aprovado, em 1997, para a cessação tabágica.

Mecanismo de ação:
Inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina e um antagonista não seletivo dos receptores colinérgicos nicotínicos.

Citisina (Citisiniclina)

Aprovada, em 2022, em Portugal
Alcaloide encontrado nos membros da família Leguminosae como a *Cytisus laburnum*.

[7] Rigotti NA, 2022; [8] Rollema H, Hurst RS, 2018; [9] Netfarma, 2021; [10] European Medicines Agency, 2021; [11] Thomas D, Farrell M, et al, 2019

6

Mecanismo de ação da citisina e da vareniclina

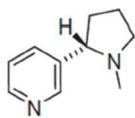


Figura 2: Nicotina (agonista total dos receptores $\alpha 4\beta 2$)^[6]

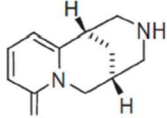


Figura 3: Citisina^[6]

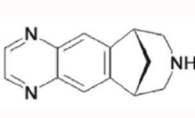


Figura 4: Vareniclina^[6]

Atividade agonista: mimetizam a nicotina, ativando os receptores colinérgicos nicotínicos, principalmente do subtipo $\alpha 4\beta 2$.
(Ausência de nicotina)

Atividade "antagonista": redução dos efeitos da mesma, ao impedir que esta se ligue ao receptor, já que têm maior afinidade para estes
(Presença de nicotina)

Afinidade para o subtipo $\alpha 4\beta 2$:

- Citisina: 1,65 nM
- Nicotina: 16,1 nM
- Vareniclina: 0,28nM

Agonistas parciais dos receptores $\alpha 4\beta 2$

- Reduzem o efeito de recompensa da nicotina ("atividade antagonista")
- Atenuam os sintomas de abstinência inerentes à cessação tabágica (atividade agonista)
- Tornam os cigarros menos satisfatórios, em caso de recaída.

Nota: Antagonistas são desprovidos de qualquer atividade agonista

[6] Rollema H, Shrikhande A, et al, 2010; [8] Rollema H, Hurst RS, 2018; [11] Thomas D, Farrell M, et al, 2019; [12] West R, Zatonski W, et al, 2011; [13] Tutka P, Vinnikov D, et al, 2019

7

Acessibilidade ao público

Vareniclina: Medicamento sujeito a receita médica (MSRM);

Citissina: Medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF);

TSN: Medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM).

Auxiliar de toma - Dextazin											
6	6	6	5	5	5	5					
5	5	5	5	5	5	4	4				
4	4	3	3	3	3	1,2	1,2				
1,2	1,2	1,2	1,2								

Figura 4: Calendário com as tomas diárias.

Fonte: Dextazin, Aflofarm, 2021. [Online] Available from: <https://www.dextazin.pt/> [Accessed 20 Ago 2022]

Posologia

Citissina:

Duração: 25 dias

Deixar de fumar: ao quinto dia.

Regime terapêutico:

- 1.º 3 dias: tomar 1 comprimido a cada 2 horas (perfaz o total de 6 comprimidos, no máximo);
- Até ao 12.º dia: 2,5/2,5 h (5 comprimidos).
- Até ao 16.º dia: 3/3 h (4 comprimidos)
- Até ao 20.º Dia: 5/5 h (3 comprimidos)
- Finaliza com a toma de 2 comprimidos (6/ 6 horas).



Vareniclina:

Duração: 12 semanas

Cessação tabágica: 1.ª semana

Posologia:

- 1.º Três dias: 0,5mg uma vez por dia;
- Até ao 7.º dia: 0,5mg, 2x por dia;
- Até ao fim: 1mg, 2x por dia

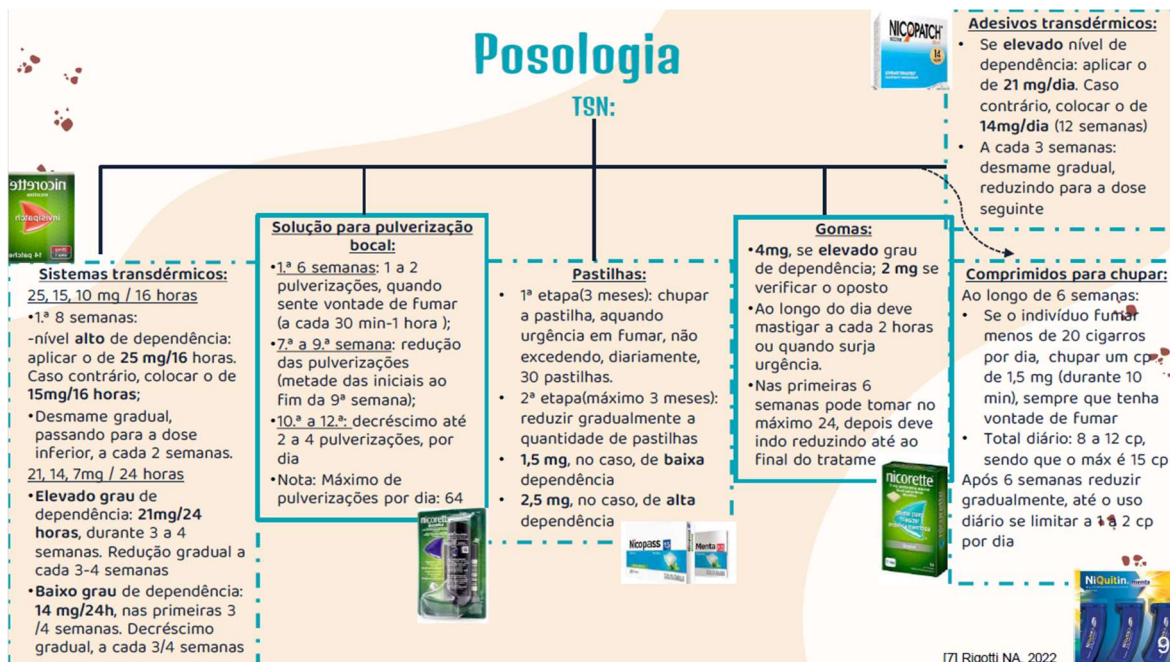


[7] Rigotti NA, 2022; [13] Tutka P, Vinnikov D, et al, 2019

8

Posologia

TSN:



[7] Rigotti NA, 2022

Ensaio realizados ao longo do tempo

Tabela 1: Resultados obtidos nos ensaios clínicos

Estudo		Citissina (%)	Vareniclina (%)	Placebo (%)	TSN (%)	RR	RA
Walker et al, 2021	Abstinência aos 6 meses, com recurso à validação com o monóxido de carbono	41/337 x100=12,1	27/342 x100=7,9			1,55	4,29
	Abstinência aos 12 meses, com recurso à validação com o monóxido de carbono(CO)	43/264 x100=16,3	32/257 x100=12,4			1,32	3,97
Courtney et al, 2021	Monitorização dos resultados com CO, após 6 meses de abstinência	85/725 x100=11,7	97/727 x100=13,3			-----	-1,62
West et al, 2011	Abstinência aos 12 meses, com validação bioquímica (teste CO)	8,4		2,4		3,4	6,0
Walker et al, 2014	Abstinência 1 semana, após o início do tratamento	394/655 x100=60			303/655x100=46	1,3	13,9
	Abstinência 1 mês após o tratamento	264/655 x100=40			203/655 x100=31	1,3	9,3
	Abstinência 6 meses depois do termino do tratamento	143/655 x100=22			100/655x100=15	1,4	6,6

10

Reações adversas

Tabela 2: Reações adversas ao longo dos ensaios clínicos

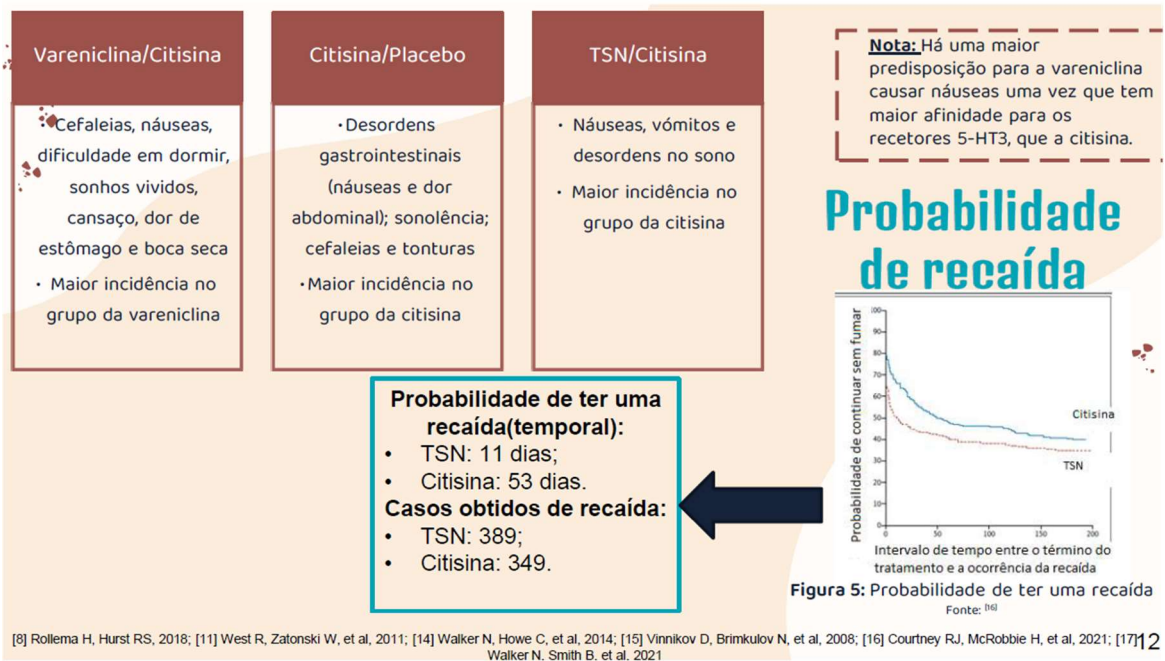
Estudo	Resultados	Citissina	Vareniclina	Placebo	TSN	RR
Walker et al, 2021	Reações adversas (nº. de eventos)	297	490			
	RA (nº. participantes)	111	138			
Courtney et al, 2021	Descontinuação do tratamento devido a RA (%)	16,5	34,3			
	Nº. de RA	997	1206			
	Nº. de participantes que reportaram RA	482	510			
West et al, 2011	Descontinuação do tratamento (%)	6,2		4,6		1,3
Walker et al, 2014	Nº. de RA	288			174	
	Nº de participantes com RA	204			134	

A maioria dos eventos, em termos de severidade, foram **leves a moderados**

Nota: Contudo, as RAs, que surgem, podem estar associadas aos sintomas de abstinência, inerentes à cessação tabágica invés ao tratamento.

[8] Rollema H, Hurst RS, 2018

11



Interações medicamentosas

Como ambas as terapêuticas são seletivas para os receptores nicotínicos não existe interações significativas com outros medicamentos.

Pode ser necessário um ajuste de doses, uma vez que alguns componentes contidos nos cigarros(hidrocarbonetos aromáticos policíclicos) induzem o metabolismo, pela CYP1A2(aumentam).

Ex: teofilina, clozapina, ropinirol e tacrina

[8] Rollema H, Hurst RS, 2018; [18] Infarmed, 2021

Teste de Fagerström

Teste de Fagerström		
Quanto tempo depois de acordar fuma o seu primeiro cigarro?	Nos primeiros 5 minutos	3
	Após 6-30 minutos	2
	Após 31-60 minutos	1
	Após 60 minutos	0
É difícil para si não fumar em áreas onde é proibido fumar (cinemas, viagens de avião, etc.)?	Sim Não	1 0
Qual o cigarro que teria mais dificuldade em abandonar?	0 primeiro da manhã Outros	1 0
Quantos cigarros fuma habitualmente por dia?	<= 10	0
	11 - 20	1
	21 - 30	2
	> 31	3
Fuma mais frequentemente nas primeiras horas após acordar do que durante o resto do dia?	Sim Não	1 0
Fuma, mesmo quando está doente e acamado?	Sim Não	1 0

A pontuação máxima é de 10.
Pontuação acima de 5: Grau de dependência muito elevado.
Pontuação inferior ou igual a 5: grau de dependência baixo.

Figura 6: Teste de Fagerström

Fonte: Infarmed, de 23/07/2021. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia Citisiniclina 15 mg comprimidos. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>

[18] Infarmed, 2021 **14**

Benefícios da Cessação tabágica

Em menos de um ano

- Redução da frequência cardíaca;
- Normalização da pressão arterial e dos níveis de oxigénios no sangue;
- Melhoria da função pulmonar;
- Redução da tosse e da fadiga.

Após um ano

Diminuição, para metade, do risco de doença coronária

Após cinco anos

Diminuição do risco de AVC, para cerca de metade

Após dez anos

Redução, para cerca de metade, do risco de cancro do pulmão

Cabelo e pele mais saudáveis;
 Dentes mais brancos;
 Poupança, em termos monetários;
 Proteção da saúde dos familiares e amigos;
 Mais energia.

[7] Rigotti NA, 2022; [19] Dextazi, 2021

15

Algumas dicas...

No tratamento com citisina:

- Não deve continuar o consumo de tabaco, pois pode exacerbar algumas RAs;
- No caso de recaída deve descontinuar o tratamento, podendo retomá-lo passados 2 a 3 meses;
- Mulheres em idade fértil devem usar um segundo método contraceptivo, além dos contraceptivos hormonais;
- Em caso de esquecimento não deve tomar uma dose a dobrar.

No tratamento com TSN:

Sistemas transdérmicos:

- Deve colocar de manhã, e, depois, retirar à noite, tendo o cuidado de alternar a zona onde o aplica para evitar irritações cutâneas.

Adesivo transdérmico:

- Em cada dia, de manhã, deve trocar o adesivo transdérmico, alternando a zona onde aplica para prevenir irritação cutânea.
- Se durante a noite tiver insónia ou sonhos vívidos aconselhar a remoção deste, quando for dormir.
- Demora cerca de meia hora a três horas a repor os níveis adequados de nicotina, por isso se ao acordar manifestar sintomas de abstinência, os indivíduos devem usar as gomas para mastigar.

Solução para pulverização bucal:

- Aproximar o pulverizador, o mais próximo da boca, sem contactar com os lábios;
- Não devem inalar nem engolir, aquando e após, a pulverização, respetivamente

Gomas:

- Deve mastigar lentamente, durante 30 min
- Não ingerir refrigerantes, cafés e sumos de frutas, 15 min antes da utilização, pois diminuem a absorção de nicotina

Pastilhas:

- Não podem ser mastigadas ou engolidas uma vez que a matriz foi formulada de forma a que estas se dissolvam em cerca de 30 min, de modo a ocorrer uma libertação gradual de nicotina

[18] Infarmed, 2021

16

Bibliografia

- [1] Serviço Nacional de Saúde, Relatório do Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2020, 2020. CONSUMO DE TABACO EM PORTUGAL DIMINUIU NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS. Disponível em: <https://www.hevora.min-saude.pt/2021/06/25/consumo-de-tabaco-em-portugal-diminuiu-nos-ultimos-cinco-anos/>
- [2] Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2021. NO ANO DE 2019, EM PORTUGAL, MAIS DE 10% DAS MORTES FORAM PROVOCADAS PELO TABACO. Disponível em: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/no-ano-de-2019-em-portugal-mais-de-10-das-mortes-foram-provocadas-pelo-tabaco>
- [3] Portugal é um país de fumadores? Estamos entre os que menos fumam na UE. Idealista, 2021. [Online] Available from: <https://www.idealista.pt/news/financas/economia/2021/11/15/49727-portugal-e-um-pais-de-fumadores-estamos-entre-os-que-menos-fumam-na-ue>
- [4] Ordem dos Farmacêuticos, 2019. Cessação tabágica I Terapêutica farmacológica. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cessacao_tabagica_i_4969912365cb73285a1d39.pdf
- [5] Nunes E. PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO TABAGISMO. Direção-Geral da Saúde. 2019 [Online] Available from: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1133746.pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABAAVSzItzVUy81MStU1MDAFahZFEtPAAAA>
- [6] Rollem H, Shrikhande A, Ward KM, Tingley FD, Coe JW, O'Neill BT, et al. Pre-clinical properties of the α4β2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dlanicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. Br J Pharmacol. 2010; 160(2): 334–345. [Online] Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.00682.x>
- [7] Rigotti NA. Pharmacotherapy for smoking cessation in adults. UpToDate, 2022. [Online] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-smoking-cessation-in-adults>
- [8] Rollem H, Hurst RS. The contribution of agonist and antagonist activities of α4β2* nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. Psychopharmacology. 2018; 235(9): 2479–2505. [Online] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-018-4921-9>
- [9] Infarmed determinou suspensão imediata do medicamento Champix. Netfarma, 2021. [Online] Available from: <https://www.netfarma.pt/infarmed-determinou-suspensao-imediata-do-medicamento-champix/>
- [10] European Medicines Agency, 2021. CHAMPIX (varenicline) - lots to be recalled due to presence of impurity N-nitroso-varenicline above the acceptable intake limit. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-champix-varenicline-lots-be-recalled-due-presence_en-0.pdf
- [11] Thomas D, Farrell M, McRobbie H, Tutka P, Petrie D, West R, et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytisine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: a study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial. Addiction. 2019; 114(5):923–933. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.14541>
- [12] West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation Abstract. N Engl J Med. 2011; 365: 1193-2000 [Online] Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102035?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- [13] Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. Addiction. 2019; 114(11): 1951–69. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.14721>
- [14] Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. New England Journal of Medicine. 2014; 371(25): 2353–2362. [Online] Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407764?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
- [15] Vinnikov D, Brinkulov N, Burjubaeva A. A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation in Medium-Dependent Workers. J Smok Cessat. 2020; 3(1):57–62. [Online] Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-smoking-cessation/article/abs/doubleblind-randomised-placebocontrolled-trial-of-cytisine-for-smoking-cessation-in-mediumdependent-workers/FD545EF13935E1F029600D6D1BC8A3DD>
- [16] Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association. 2021; 326(1): 56–64. [Online] Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
- [17] Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. Addiction. 2021;116(10): 2847–2858. [Online] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15489>
- [18] Infarmed, de 23/07/2021. Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia Citisiniclina 1,5 mg comprimidos. Disponível em: <https://www.infarmad.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>
- [19] Dextazin. Aflofarm, 2021. [Online] Available from: <https://www.dextazin.pt/> [Accessed 20 Ago 2022]

17

Obrigada pela atenção



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt