



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mafada Van Staeyen Soares da Costa



2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Mafalda Van Staeyen Soares da Costa

**Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara – Arcispedale
Sant’Anna**

fevereiro a abril de 2022

Farmácia Avenida - Guimarães

agosto a outubro de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. João Araújo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dott.ssa Maria Luigia Giusto

novembro 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 nele contido é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de novembro de 2022

Mafalda Van Staeyen Soares da Costa

Agradecimentos

Ao longo deste percurso, muitos foram os desafios, os momentos de incerteza, as noites mal dormidas (graças ao estudo e nunca à vida boémia). Mas foram, sobretudo, 5 anos de aprendizagem, de superação e de concretização pessoal, que terminam com a apresentação do presente relatório.

Assim, devo, primeiramente, dirigir os meus agradecimentos à equipa docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial à Professora Doutora Susana Casal, por acompanharem o meu percurso académico e terem um papel preponderante na minha formação profissional.

À brilhante equipa da Farmácia Avenida: Manu, Dr.^a Marta, Flávia, Lucília, Sr. Januário e Dr. João, por me ensinarem a ser Farmacêutica Comunitária. Se termino o estágio curricular a admirar esta área, deve-se a todo o vosso empenho e dedicação à profissão.

À AEFFUP, por valorizar o meu espírito crítico, por me ensinar o que é ter foco, perseverança e dedicação. Ao NC, NASA e Associação Cura+, por terem sido espaços de conforto e crescimento. Ao NuMA e IPSF, pela experiência internacional, de liderança e de capacitação.

À Mariana, Chica e Marta, por serem as colegas de casa mais razoáveis do bairro. Sem vocês, viver no Porto não teria tido a mesma piada.

A todos aqueles que conheci em Erasmus, por terem vivido comigo o possível e o impossível. Em 6 meses longe de casa, vivemos uma outra vida, que nunca teremos de volta. Foi uma aventura inesquecível de estudante.

À Praxe de Farmácia, por ser sempre casa. Sem todos aqueles que vestem de roxo e de preto todos os dias, não seria o que sou hoje. À Sandi, por ser sempre mais a amiga de todas as horas do que madrinha, e aos meus afilhados, Paulo, Kika, Inês, Xana e Rúben, que são o legado que deixo, por me confiarem o presente de os ver crescer.

Às 10 melhores amigas que podia ter comigo para viver 5 anos épicos: Clara, Lascas, Júlia, Mari, Pipa, Rebelo, Casi, Ana, Guids, Dulce. E à certeza de que qualquer distância será sempre curta para o reencontro.

Aos amigos de Guimarães, por nunca me cobrarem as ausências, e por serem sempre “berço” onde voltar.

À minha família, em especial ao meu irmão, ao meu pai e à minha mãe, por serem o meu pilar toda a vida e por me lembrarem de que sou capaz de concretizar todos os meus sonhos, desde que nunca desista de os alcançar.

À cidade do Porto, por ser palco de uma história bonita. 5 Anos de felicidade!

“Aqui, eu tanto sorri, que as lágrimas do Douro não parecem verdade”

Índice

Declaração de Integridade	I
Agradecimentos	II
Índice	III
Índice de Anexos	V
Resumo	VI
Lista de Abreviaturas	VIII
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	10
Secção A - Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma de atividades e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades	12
3.1. Atividade 1 - Educação para a saúde através das redes sociais da Farmácia Avenida	12
3.2. Atividade 2 - Rastreio de Risco de Eventos Cardiovasculares – Dia do Coração	13
3.3. Atividade 3 – Elaboração de um Guia para a Reconstituição de Pós e Granulados para Soluções ou Suspensões Orais	16
Secção B - Farmácia Hospitalar ERASMUS/Section B - Hospital Pharmacy ERASMUS	17
1. Contextualization of the curricular internship	17
2. Timeline of activities and respective explanation	18
3. Example of developed activities	21
3.1. Activity 1 - Dispensing of medication in Outpatient Pharmacy through Servizio Sanitario Nazionale (SSN) / Italian National HealthCare System	21
3.2. Activity 2 – Preparing of Antiblastic Formulations in the Department of Traditional and Clinical Galenic	22
3.3. Activity 3 – Monitoring of the Distribution of Antibiotics to Patients within AOUF	24
Parte 2. Temas de Desenvolvimento	26
Tema 1 - Daridorexant (Quviviq®) como nova aposta no tratamento da insónia na União Europeia	26
1. Visão Geral do Sono	26
1.1 Fases do Sono e Ritmos Circadianos	26

1.2 Regulação do Sono	27
1.3 Importância do Sono	28
2. Insónia	29
2.1 Tratamento da Insónia	30
2.1.1 Medidas Não Farmacológicas	30
2.1.2 Produtos de Origem Natural	30
2.1.3 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	30
2.1.4 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	31
3. Daridorexant	33
3.1 Principais Etapas no desenvolvimento de Daridorexant	33
3.2 Propriedades Farmacocinéticas	35
3.3 Eficácia e Segurança Clínicas	36
3.4 Benefícios da Autorização de Daridorexant na União Europeia	38
Tema 2 - Ácido Tranexâmico (Tafixyl®) – Um procoagulante com efeitos na pigmentação da pele?	39
1. Ácido Tranexâmico como Antifibrinolítico	39
1.1. Propriedades Farmacológicas	39
1.2. Sistema Hemostático: Coagulação e Fibrinólise	40
2. Ácido Tranexâmico no Tratamento de Melasma	43
2.1. Melasma	43
2.2. Patofisiologia e Causas do Melasma	43
2.3. Tratamento Convencional do Melasma	44
2.4. Papel do Ácido Tranexâmico na Fisiologia da Pele	44
2.5. Ácido Tranexâmico Tópico e Intradérmico	45
2.6. Ácido Tranexâmico Oral	46
2.7. Considerações Finais	47
2.8. Caso Prático	48
Conclusão Global	49
Bibliografia	50
Anexos	57

Índice de Anexos

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de Atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária	11
Table 2. Timeline of Activities developed during the internship in Hospital Pharmacy	18
Table 3. Formulations observed/prepared during Traditional and Clinical Galenic internship	19

Índice de Figuras

Figure 1A. Example of Antiblastic Formulation Preparation Sheet	23
Figure 1B. Example of Antiblastic Formulation Preparation Sheet	24
Figura 2. Territorial consumption rate of antibiotics per AUSL in Emilia-Romagna 2020	25
Figura 3. Efeitos do ritmo circadiano no organismo humano	27
Figura 4. Esquema da regulação cerebral do estado de a) vigília b) sono NREM c) sono REM	28
Figura 5. Representação esquemática da ação do Daridorexant no sistema cerebral sono-vigília	33
Figura 6. Principais etapas no desenvolvimento do Daridorexant para o tratamento da insônia	34
Figura 7. Estrutura Química 2D do Daridorexant	36
Figura 8. Estrutura Química 2D do Ácido Tranexâmico	40
Figura 9. Esquema da cascata de coagulação sanguínea	41
Figura 10. Representação esquemática da ação antifibrinolítica do ácido tranexâmico	42
Figura 11. Apresentação física do melasma	43
Figura 12. Prescrição médica relativa ao uso <i>off-label</i> do Ácido Tranexâmico	48

Índice de Anexos

Anexo I – Conteúdo Gráfico da publicação Dia Mundial do Mosquito	57
Anexo II – Conteúdo Gráfico da publicação da Medição de níveis de Colesterol Total e Triglicerídeos	58
Anexo III – Conteúdo Gráfico da publicação do Mês da Higiene	59
Anexo IV – Material de apoio ao aconselhamento para a prevenção de evento cardiovascular	60
Anexo V – Guia para a Reconstituição de Pós e Granulados para Soluções ou Suspensões Oraís	61

Resumo

Segundo o Infarmed, “no exercício da sua profissão, o farmacêutico, como agente da saúde, desenvolve atividades que contribuem para a salvaguarda da Saúde Pública da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento.”

Assim, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, o estágio curricular, além do culminar de 5 anos de formação académica, representa a transição desafiante de estudante para um profissional de saúde que assume a responsabilidade das suas funções.

Desta forma, o presente relatório destina-se a descrever e caracterizar o estágio curricular que realizei tanto no Ospedale Sant’Anna, como na Farmácia Avenida, de fevereiro a abril e de agosto a outubro de 2022, respetivamente. Numa primeira fase, é feita uma contextualização dos locais de estágio e das principais atividades desenvolvidas no decurso da prática clínica. Destaco, a título de exemplo, a monitorização da administração de antibióticos no meio hospitalar e, na farmácia, o rastreio de risco de eventos cardiovasculares. Da segunda parte, consta o desenvolvimento e discussão de temas científicos relevantes à prática farmacêutica. Estes foram abordados pormenorizadamente do ponto de vista científico e com vista à exposição de informação atual, inovadora e relevante, para o fim a que se destinam. O primeiro projeto prende-se com o tema do sono e da insónia, com a descoberta e desenvolvimento do Daridorexant, bem como a sua recente autorização de comercialização na União Europeia, e os benefícios que daí advêm. O segundo projeto aborda a utilização terapêutica promissora do ácido tranexâmico no tratamento de melasmas, além da indicação inicial do mesmo como agente hemostático.

No final do estágio curricular, encaro a profissão farmacêutica de forma mais confiante e com a certeza de que é uma etapa determinante para a conclusão do ciclo de estudos em Ciências Farmacêuticas.

Lista de Abreviaturas

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AOUF	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara – Arcispedale Sant’Anna
AUSL	Azienda Unità Sanitaria Locale
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CNP	Código Nacional de Produto
COPD	Doença Crónica Pulmonar Obstrutiva Moderada
DCV	Doença Cardiovascular
FT	Fator Tecidual
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRC	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OSA	Apneia Obstrutiva do Sono Suave a Moderada
PiT	Piano Terapeutico
PPE	Personal Protective Clothing and Equipment
RCM	Resumo das Características do Medicamento
REM	Rapid Eye Movement
SNC	Sistema Nervoso Central
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TST	Tempo de Sono Total
UE	União Europeia

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

Secção A - Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do Estágio Curricular

No âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária, escolhi a Farmácia Avenida como local preferencial para realizar 3 meses de estágio, de 1 de agosto a 31 de outubro de 2022.

Localizada no concelho de Guimarães e numa das freguesias mais centrais da cidade, União das Freguesias de Oliveira, S. Paio e S. Sebastião, apresenta em seu redor uma densidade populacional de 5052 hab/km², assistindo diariamente a um fluxo considerável de clientes. Deste modo, a Farmácia acaba por assistir uma população muito diversa, desde crianças em idade escolar, uma vez que apresenta uma escola básica a menos de 200 metros, como idosos polimedicados, já que sempre foi uma zona fortemente caracterizada como residencial e familiar. O acesso vizinho a vários negócios locais como lavandaria, talho, supermercado, costureira, segurança social, e uma massa de residentes, permite acompanhar utentes com diferentes rendimentos e, por consequência, refletir uma prática farmacêutica abrangente do ponto de vista social. Pela proximidade ao centro histórico e a hotéis, também recorrem à Farmácia Avenida turistas em busca de aconselhamento.

Quanto aos serviços disponibilizados, estes incluem administração de injetáveis, medição de parâmetros, nomeadamente pressão arterial, colesterol, triglicerídeos e glicemia, realização de testes TRag contra a COVID-19 e consultas semanais de nutrição, uma vez por semana. O armazenamento de medicamentos é facilitado por um equipamento robotizado. No período temporal do meu estágio, a Farmácia encontrava-se em fase de desenvolvimento e implementação de novos serviços, mais concretamente o programa de cessação tabágica, deteção de infeções urinárias e orofaríngeas, e preparação individualizada de medicação, pelo que tive oportunidade de aprender como estes virão a ser disponibilizados. Além disto, por pertencer ao Grupo das Farmácias Holon®, dispõe de soluções integradas de saúde e serviços diferenciados com foco no utente e permite, na área de aprovisionamento e encomendas, o acesso a produtos com preços de compra mais vantajosos.

A equipa da Farmácia Avenida é composta por 3 farmacêuticos, dos quais o Diretor-Técnico e meu monitor Dr. João Araújo, e 2 técnicos de Farmácia. Além das tarefas inerentes à prática farmacêutica diária, cada colaborador é responsável pelas funções de faturação, gestão de validades, campanhas promocionais, controlo de temperatura e humidade. Aliás, a equipa da farmácia usufrui do serviço Adjustt® proporcionado pela Consultora Glinnt®, no sentido de apresentar uma secção de recursos humanos e de desempenho otimizada. Por razões

semelhantes, também o sistema de organização se rege pelo método Kaizen® de gestão corporativa, no sentido de procurar a melhoria contínua dos processos.

2 – Cronograma de atividades e sua explicação

A Tabela 1 resume as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular.

Tabela 1. Cronograma de Atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Atividades		agosto	setembro	outubro
Organização da Farmácia	Etiquetar e organizar produtos de exposição. Arrumar medicamentos de gavetas, frigorífico e armazém. Arrumar medicamentos de <i>robot</i> . Reposição de prateleiras.	X	X	X
Encomendas e Aprovisionamento	Receção de encomendas. Ponto de encomenda: <i>Stocks</i> mínimos e máximos. Notas de encomenda. Transferência de produtos entre farmácias.	X	X	X
Reservas	Efetuar reservas. Gerir estado das reservas. Separar produtos reservados em faturados e não faturados.	X	X	X
Prazos de Validade e de Devolução de Medicamentos	Separar produtos com validade menor do que 1 ano por mês e sujeito ou não a receita médica. Efetuar devoluções a distribuidores. Regularizar devoluções – notas de crédito.	X	X	X
Campanhas Promocionais	Elaborar material gráfico para exposição. Elaborar conteúdo de multimédia para as redes sociais da Farmácia.	X	X	X
Assistir a atendimentos		X	X	X
Preparação de Preparações Extemporâneas		X	X	X
Processamento de receituário e faturação.			X	X
Atendimento				X
Gestão de Psicotrópicos				X

3 – Exemplo de Atividades

Atividade 1 – Educação para a saúde através das redes sociais da Farmácia Avenida

As farmácias, além de locais de venda de produtos farmacêuticos, representam, sobretudo, um espaço onde a informação técnica e científica de qualidade permite gerar confiança e credibilidade, com o objetivo não só de assistir, como de educar o cidadão. Ainda que inconscientemente associado à prática farmacêutica diária e presencial, graças à facilidade e praticidade no acesso à informação, cada vez mais o utente dispõe essa atenção para o conforto dos meios digitais. Assim, acaba por ser também responsabilidade do farmacêutico adaptar-se a outros canais de informação, por forma a servir melhor os seus utentes.

Além disto, as publicações educativas são também convenientes no sentido de dinamizar as redes sociais e mudar o habitual panorama de ofertas e descontos promocionais, promovendo abordagens diferentes para a fidelização de utentes.

As redes sociais escolhidas como meio de comunicação foram o *Facebook* e o *Instagram*, que podem ser encontrados pela designação “[Farmácia Avenida Guimarães](#)”.

A primeira publicação surgiu no âmbito do Dia Mundial do Mosquito, celebrado no dia 20 de agosto. Enquanto alguns mosquitos são prejudiciais à saúde humana e podem disseminar vírus como dengue, zika e parasitas como a malária, outros mosquitos não são perigosos, ainda que causem inconveniência na vida diária. Segundo a CDC – *Centres for Disease Control and Prevention*, dos 200 tipos de mosquitos presentes nos EUA, 12 são responsáveis pela disseminação de germes. Quando mosquitos infetados maduros espalham germes na população, agir adequada e rapidamente é crucial para parar a sua disseminação e prevenir doenças. Deste modo, o intuito desta publicação foi ajudar a população a evitar ou lidar com as picadas de inseto, saber como detetar casos necessitados de apoio médico e promover a venda de produtos relacionados com o tema, como repelentes contra insetos, pomadas antialérgicas e loções calmantes, compressas de frio e analgésicos. Assim, o conteúdo informativo foi sintetizado e dividido em Prevenção contra picadas de mosquito, Cuidados e Tratamento Sintomático, quando procurar Aconselhamento Médico e quais os produtos relacionados, como estratégia de venda, sendo que os materiais gráficos podem ser consultados no Anexo I. [1,2]

A segunda publicação remete para a medição dos níveis de colesterol total e triglicérideos na Farmácia, com o propósito de incentivar os utentes a acompanhar o seu estado de saúde (Anexo II). A medição destes parâmetros bioquímicos é importante para o controlo e identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular, mas especialmente naqueles que já cumpram medicação nesse sentido, em idosos, ou para detetar casos em que a adesão à terapêutica não seja a ideal. O nível elevado destas famílias lipídicas é um

importante fator de risco para doenças cardiovasculares, que, por sua vez, são atualmente a principal causa de morte no mundo. Além disto, este *post* permitiu divulgar dois importantes serviços que se realizam na Farmácia, o que conduz à valorização da profissão farmacêutica em contexto comunitário. [3]

Como outubro é considerado o mês da higiene oral, optei por eleborar uma publicação informativa com alguns cuidados sobre como manter os dentes saudáveis, quando trocar de escova dentária e publicitar os instrumentos de higiene dentária disponíveis na Farmácia, assim como uma campanha promocional da marca Elgydium® para esse mês. (Anexo III) Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, 60% a 90% das crianças em idade escolar e quase 100% dos adultos têm cáries. A doença periodontal grave, que pode ter como consequência a perda de dentes, afeta 15% a 20% dos adultos entre os 35 e os 45 anos. Por isso, a prevalência de problemas da cavidade oral é ainda bastante elevada. A Ordem dos Médicos Dentistas recomenda que, para manter uma boa higiene oral, é fundamental seguir a regra 2 x 2 x 2: escovar os dentes pelo menos 2 vezes por dia, sendo que, uma destas escovagens deve ser feita antes de dormir; escovar os dentes sempre durante 2 minutos; esperar 2 horas a seguir à escovagem sem comer e, também, consultar o seu médico dentista regularmente, pelo menos, 2 vezes por ano. Pela proximidade da Farmácia Avenida a diversas clínicas dentárias e a uma escola básica, é comum o atendimento direcionado para produtos relacionados à saúde oral e, por essa razão, o farmacêutico deve estar preparado para aconselhamento nesse sentido. Desta forma, a pesquisa que necessitei de realizar para esta publicação permitiram-me também aprofundar os meus conhecimentos nesta área e estar mais preparada no futuro. [4,5]

De modo geral, o meu interesse por dinamizar as redes sociais foi recebido com muito agrado pelos colegas da Farmácia e incentivado quase diariamente. De facto, estes têm vindo a notar a crescente necessidade em adaptarem os canais de informação físicos para meios de comunicação digital. As farmácias são já pressionadas pelas marcas com que trabalham, pela concorrência de grandes superfícies comerciais, e até pelo utente, que prefere ser informado desta forma. Além disto, deve gerar-se informação digital fidedigna e filtrada por profissionais de saúde.

Atividade 2 - Rastreio de Risco de Eventos Cardiovasculares – Dia do Coração

O Dia Mundial do Coração celebra-se a 29 de setembro em Portugal, por iniciativa da Federação Mundial do Coração, tendo por objetivo informar e sensibilizar a população sobre as doenças cardiovasculares (DCV). A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável, adotada por todos os Estados-Membros das Nações Unidas em 2015, e que entrou oficialmente em vigor em 2016, define as prioridades e aspirações do desenvolvimento sustentável global para 2030 e procura mobilizar esforços globais à volta de um conjunto de

objetivos e metas comuns. Em setembro deste ano, a Organização Mundial de Saúde lançou um relatório e um portal com dados de 194 países sobre doenças não transmissíveis, como as do foro cardíaco, cancro, diabetes e patologias respiratórias, e respetivos fatores de risco, e concluiu que, em 2022, apenas alguns países estão a caminho de cumprir a meta do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável de reduzir em um terço as mortes precoces por doenças não transmissíveis até 2030. [6,7]

Por este Objetivo de Desenvolvimento Sustentável ser um dos maiores desafios do século na saúde e no desenvolvimento, decidi contribuir através da organização de um rastreio de prevenção de doença cardiovascular na Farmácia Avenida, que decorreu entre os dias 26 de setembro a 7 de outubro. Esta intervenção passou por calcular o risco cardiovascular global dos utentes que aderiram à iniciativa, através da tabela SCORE da Sociedade Europeia de Cardiologia, cujo significado indica a probabilidade de uma pessoa desenvolver um evento cardiovascular aterosclerótico fatal nos 10 anos seguintes. Para isto, era necessária a medição da pressão arterial, medição dos níveis de colesterol total, assim como saber o sexo, idade e hábitos tabágicos do indivíduo. [3]

Em termos logísticos, foram efetuadas marcações na semana anterior ao rastreio, e foi solicitado aos participantes que trouxessem consigo o valor de colesterol total das últimas análises sanguíneas, de preferência recentes, uma vez que a medição de colesterol total na farmácia é, por norma, demorada. Assim, no dia e hora marcados, era apenas medida a pressão arterial e recolhidos os dados, para que o aconselhamento farmacêutico pudesse ser providenciado no momento.

A tabela SCORE expressa então a probabilidade de um indivíduo (com idade entre os 40 e os 75 anos) vir a sofrer um evento cardiovascular aterosclerótico fatal a 10 anos, sendo, por isso, um indicador de risco. Para o cálculo são levados em conta os valores de colesterol total e pressão arterial sistólica, sexo e idade, bem como os hábitos tabágicos. Para facilitar a interpretação do resultado, a tabela está associada a uma escala de cores, sendo que a cor verde corresponde a uma probabilidade menor de 3%, amarelo a 3-4% e vermelho 5-7% de evento cardiovascular fatal nos 10 anos seguintes. Os números de 0 a 20 permitem ainda a atribuição de risco relativo; por exemplo, um homem de 40 anos fumador com pressão arterial elevada apresenta o mesmo risco DCV fatal do que um homem 10 anos mais velho que não fume. Certos indivíduos declaram-se como sendo de risco de DCV elevado ou muito elevado não necessitando de avaliação por SCORE de risco e requerendo atenção imediata relativamente a todos os fatores de risco. Tal acontece nos doentes com DCV documentada, nos indivíduos mais idosos, com diabetes de longa duração, hipercolesterolemia familiar, doença renal crónica, placas nas carótidas ou nas femorais, SCORE de cálcio nas artérias coronárias > 100 ou elevação grave da Lipoproteína A. Os indivíduos de baixo risco devem ser aconselhados a manter a sua situação de baixo risco. [3]

O aconselhamento farmacêutico passou por analisar a situação individual de cada participante, tendo em conta o resultado da tabela, o seu histórico de doenças e medicação habitual. De seguida, passava por motivar para a adesão de medidas não farmacológicas e hábitos que diminuam o risco DCV, assim como traçar alvos, pois a abordagem do risco global permite flexibilidade – se um controlo otimizado não puder ser atingido relativamente a um fator de risco – é possível mesmo assim reduzir o risco com ação mais intensa sobre os restantes fatores. Todo o aconselhamento e intervenção farmacêutica se baseou na informação do Anexo IV. [3]

No total, 20 pessoas participaram no rastreio. Dos participantes, 73% eram do sexo feminino, 64% situavam-se na faixa etária dos 61 – 70 anos e nenhuma fumava. Quanto à medição de parâmetros bioquímicos, a maior parte das pessoas estava abaixo do valor limite de referência de 200 mg/mL para colesterol total. Contudo, a pressão arterial sistólica encontrava-se elevada (acima de 120) em 73% dos casos. Face a este panorama, o risco SCORE mais comum foi de 3-4% o que não é ideal, mas também não representa um perigo iminente. É, por si, preocupante, o fator pressão arterial estar tão elevado, e nesse sentido, foi sublinhada a importância em privilegiar uma dieta pobre em sal e gorduras saturadas e rica em frutas e legumes, assim como praticar exercício físico diário. Nestas pessoas mais velhas, foi muito importante clarificar que o exercício físico não precisava de ser de alto impacto, podendo ser caminhadas diárias perto de casa; incentivar o cumprimento da medicação, lembrando que a medicação para a pressão arterial é de toma prolongada; e, nos já medicados, monitorizar e registar os valores de pressão arterial para que o médico tenha mais informação em caso de necessidade de intervir para alterar a dosagem.

Atividade 3 – Elaboração de um Guia para a Reconstituição de Pós e Granulados para Soluções ou Suspensões Orais

No seguimento de uma auditoria à Farmácia, prévia ao meu estágio curricular, foi sugerido criar um sistema de controlo das Preparações Extemporâneas, de modo a assegurar a reprodutibilidade, rastreabilidade e segurança dos medicamentos. Assim, implementou-se o registo do nome do medicamento, Código Nacional do Produto (CNP), n.º da embalagem, n.º venda, origem/fabricante, lote, validade, data de abertura, volume consumido, verificação do volume aferido e aspeto homogêneo e rubrica do operador, seguida da data de execução, num dossiê designado para o efeito.

Após assistir à preparação destas soluções ou suspensões com frequência, apercebi-me de que a necessidade de verificar qual o modo de preparação específico de cada medicamento tornavam o atendimento mais demorado. Ainda que fáceis de preparar, cada medicamento deste tipo apresenta os seus pormenores e ler o folheto informativo, rótulo ou Resumo das Características do Medicamento (RCM) consome tempo que poderia levar a insatisfação por parte do cliente. Deste modo, procedi à elaboração de uma tabela de auxílio à reconstituição de pós e granulados para soluções ou suspensões orais (Anexo V) disponíveis para venda na Farmácia Avenida.

Este guia teve como objetivo veicular de forma simples informação pertinente para a execução e conservação da preparação extemporânea. Assim, contém o nome do medicamento e sua imagem, instruções para reconstituição e modo de conservação e prazo de validade após reconstituição. [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]

O retorno da equipa da Farmácia foi bastante positivo, uma vez que esta nova tabela permitirá realmente diminuir o tempo de preparação das reconstituições, contribuindo para um melhor atendimento e, portanto, aumentar a satisfação global dos utentes. Além disto, também do ponto de vista de organização do *backoffice* e de garantir a qualidade, através da segurança, a Farmácia acaba beneficiada.

Secção B - Farmácia Hospitalar ERASMUS/Section B - Hospital Pharmacy ERASMUS

1 - Contextualization of the Curricular Internship

As part of the curricula for the conclusion of my Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, I took the opportunity of performing my hospital pharmacy internship abroad, under the Erasmus+ Traineeship programme, at Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara – Arcispedale Sant'Anna (AOUF) in the city of Ferrara, Italy.

Part of the Emilia-Romagna region, northern Italy, Ferrara is home to around 130.000 inhabitants, of which fewer are children and more are pensioners when compared to the Italian average. Ferrara is known as being the oldest Italian city with a population of over 100,000 elders, as well as the city with the lowest birth rate. It was my home for 3 months, from the 1st February to April 30th.

The main and public domain hospital of Ferrara was always strongly connected to the University of Ferrara but, during the 80's, saw its structure partly moving away from the academic environment. In order to assure and improve its services to the population of the province of Ferrara, in 1988, the hospital was divided between a new infrastructure in Via Aldo Moro, 8 - 44124 Cona, Ferrara and the old, but restructured, building in Corso Giovecca, 203-44121 Ferrara. Much like the hospital, the pharmacy was divided between the two locations in the following years, due to an earthquake that damaged the previous sterile chamber. Thus, the hospital pharmacy is organised as follows: Traditional and Clinical Galenic; Pharmacology - Administrative and Outpatient Pharmacy; Medical Devices - *in vitro* Diagnostics are based in Cona, while Pharmacology - Storage and Distribution of Drugs takes place in Ferrara.

The Department of Traditional and Clinical Galenic is responsible for preparing and compounding of officinal, magistral and antiblastic formulations. While officinal preparations are based on official literature and can be prepared by pharmacists and pharmacy operators; magistral formulations are to be compounded only by pharmacists and following a medical prescription. Antiblastic drugs can be done by pharmacists, pharmacy operators and nurses, according to the preparation method indicated in the respective Summary of Product Characteristics. As the preparations developed must be sterile or present the lowest possible level of contaminants, the environmental conditions of this workplace must be controlled, to assure the required patterns of quality. So, the physical space is subdivided into several chambers of a defined class depending on the preparation, the function of the room, the equipment required, each having controlled levels of temperature, humidity, and pressure to meet recommendations.

The Department of Pharmacology is responsible for managing the entire course of drugs in the hospital and outside, if the patient needs to continue their treatment at residence. That's why it goes from storage - since the drugs arrive from the manufacturer until they are needed, in appropriate conditions of conservation - to distribution to the patient - either through the service within the hospital that is treating them, as well as to outpatient pharmacy.

The Department of Medical Devices - *in vitro* Diagnostics is responsible for managing medical devices, the stock of pharmaceutical products, medicinal gases, antidotes, radiopharmaceuticals for therapy, products for research and documentation regarding quality.

The Pharmacy Service at the hospital comprises around 20 pharmacists, but my tutor was Dott.ssa Maria Luigia Giusto from the Department of Traditional and Clinical Galenic.

2 - Timeline of activities and respective explanation

The main activities are detailed in Table 2.

Table 2. Timeline of Activities developed during the internship in Hospital Pharmacy

Time Period	Service	Location	Activities
February	Traditional and Clinical Galenic	Cona	Officinal Preparations Magistral Formulations Antiblastic Formulations
March	Pharmacology	Cona	Outpatient Pharmacy
		Ferrara	Storage and Distribution of Drugs
April	Medical Devices - <i>in vitro</i> Diagnostics	Ferrara	Storage and Distribution of Medical Devices

Traditional and Clinical Galenic

Regarding Officinal and Magistral Preparations, my tasks consisted of 1) filling in preparation sheets with the requesting department/storage; quantities of final product and respective components; manufacturer, batch number and expiration date of components; conditions of hygiene and tidiness of the workplace; conditions of conservation; conditions of homogeneity; batch and expiration date of the final product. 2) tidying up the workplace: cleaning the countertops and the necessary material. 3) elaborate the officinal preparation under

supervision and following the method of preparation in the preparation sheet. 4) elaborating the tags, such as the unique tag for the product with name, dosage, name and logo of the hospital, components, conservation, batch number, production date, expiration date, internal/external use; and also warning labels such as “keep out of the reach of children” and “doping”. 5) managing the stock of raw materials, drugs and laboratory material. 6) assisting the pharmacist during the preparation (Table 2).

Table 3. Formulations observed/prepared during Traditional and Clinical Galenic internship

Officinal Preparations	Magistral Formulations
Ethyl Alcohol 90° from Ethyl Alcohol Pure 96°	Propranolol Syrup 2 mg/mL and 1 mg/mL
Tincture of Iodine 2%	Rifaximin Suspension 20 mg/mL
Simple Syrup	Ursodeoxycholic Acid 10, 15,18, 20 mg/mL
Lactose 20g in Sachets of 1g	Cyclosporine Eye Drops
Arcispedale Sant’Anna’s Mouthwash 2000g	Viscous Lidocaine 3 mL syringes
Vitamin A Ointment	Pirimetamin Suspension 2 mg/mL
Sodium Bicarbonate 1g	

Pharmacology - Administrative and Outpatient Pharmacy/Storage and Distribution of Drugs

At the warehouse in Ferrara, my tasks included 1) checking if the products arriving from manufacturers corresponded to those ordered, in terms of batch number and expiration date. 2) comparing the real stock to the informatic one, periodically. 3) verify and sign “cars” with requested drugs for each service of the hospital. The process is to assure the requested drugs are being sent correctly in terms of therapeutic use, dosage and quantity of boxes. 4) validate antibiotic requests. Because in the region of Emilia-Romagna there is an excessive use of antibiotics, and to prevent resistances, the request of these drugs has to be closely monitored through its validation by pharmacists and through a specific platform doctor - pharmacist with clinical use, therapeutic plan, posology and dates of administration.

Regarding the outpatient Pharmacy, it is located in the main hospital in Cona, and my job was observational. I learnt about the types of reimbursement in the Italian Health System and how to proceed during the clinical dispensation of medicine.

Medical Devices - *in vitro* Diagnostics

The distribution of medical devices occurs on Tuesdays and Thursdays at the warehouse in Ferrara, but unlike the distribution of drugs, there is no major relevance in double-checking the number of boxes or the correct use by a pharmacist because there isn't a need for safety as big as for drugs. As such, my tasks were merely to help workers with their workload by helping them take care of orders.

3 - Example of Developed Activities

Activity 1 - Dispensing of medication in Outpatient Pharmacy through Servizio Sanitario Nazionale (SSN) / Italian National HealthCare System

The Outpatient Pharmacy of the AOUF is composed by 3 pharmacists performing customer service and assisted by two pharmacy technicians. This service of the hospital is very crowded, mainly because AOUF is the biggest in the province of Ferrara, meaning it holds most of the medicine to dispense to its patients.

I assisted the pharmacists there for 2 days a week during the month of march by making sure the paperwork was correctly filled, searching for the needed drugs and handing them to patients. Although it was mainly observational, I enjoyed this work because it was a way of getting educated about various diseases, being careful about dosage and posology and learning about how to deal with patients.

The Italian healthcare system/SSN is a network of structures and services both of public and private domain with 3 fundamental values: (1) universality (2) equality (3) equity. [18] In Italy there are 3 classes regarding the reimbursement or purchase of drugs: class A, H and C. Medicines fully or partially reimbursed by SSN are classified as class A. Class H includes drugs at the expense of SSN, but only dispensed in hospital settings or similar structures. Class C drugs are the ones considered non essential so they do not get a reimbursement, unless for holders of direct life-long war pensions and in cases where the doctor certifies its proven therapeutic utility for the patient; they might be acquired in local pharmacies and include mandatory prescription or not, if over-the-counter drugs. The detailed drugs included in each class are determined by AIFA and will not be discussed here due to irrelevance to the subject. [19,20]

When a patient arrives to the outpatient pharmacy, the first thing required is the “Tessera Sanitaria”, which is a card with the individual's fiscal code, that every italian citizen has to present at all health services, in this case, to the pharmacist. Then, the patient has to give out the prescription printed and the “Piano Terapeutico” (PiT) if needed. The PiT is a special pharmaceutical prescription for some drugs, autorised by a Reference Center. After this initial process, it is time to start the dispensing. Following previous explanation, class C medicines will not be dispensed in the outpatient pharmacy, since they can be acquired in local community pharmacies, but it can include fully reimbursed class A drugs if the patient is a resident in the province of Ferrara. Thus, partially reimbursed class A or fully reimbursed class A medicines for non-residents can not be provided to patients. This happens for two reasons: the pharmacist does not participate in selling in a public health service setting and the Hospital of Ferrara receives funding from the region of Emilia-Romagna for its residents. On the other

hand, drugs considered essential even for the treatment of chronic diseases, are reimbursed for every authorised therapeutic indication, except if there is a “Note AIFA” that limits the reimbursement or if there are additional prescribing mechanisms required for the dispensing of the drug (e.g. PiT, AIFA’s monitoring platforms). [19,20]

So, after presenting all of the paperwork related to the patient’s specific disease, the pharmacy technician will grab the number of boxes of the drugs needed while the pharmacist proceeds to print two copies to be signed as a receipt both by and for the pharmacist and the patient.

After spending several weeks in the Outpatient Pharmacy, I have to say I was a bit frustrated with the system itself because, in the first place, there is too much paper and too many forms that need to be filled that slow down the process of dispensing and interfere with what should be a smooth counselling time between pharmacist and patient. Second of all, the uncompromising requirement to show the “Tessera Sanitaria” difficulties the access to medicine in a way the values of SSN shouldn’t allow, considering there are a lot of immigrants in the country, as well as marginalised minorities, that don’t get the card for years. Furthermore, the drugs are provided to the patient in original sealed boxes (from the manufacturer) and not monodose, which may compromise the safety of use in terms of posology or rational therapeutic use. Also, it was very usual for the patient not to bring a refrigerated bag for medicines that require low temperatures and the pharmacists didn’t remind them in an assertive way or educate them about the importance of conserving the drugs well. The good part is the pharmacists working in this department were very focused and specialised in customer service, so they handled every difficult situation with patients with the mindset every health practitioner should have.

Activity 2 – Preparing of Antiblastic Formulations in the Department of Traditional and Clinical Galenic

During the month of February, I worked solely at the location of Cona, learning about Traditional and Clinical Galenic in the laboratory. This department is focused on producing drugs or officinal preparations for a need that is not being met, either because there isn’t an adequate dosage, or dosage form, because there is a shortage of the industrialised product or because they need to be prepared before being administered to patients either because of difficulties in conservation as well as difficulties for the patient to administer by himself, which is the case of antiblastic formulations. Thus, the consumer will certainly be a patient of the hospital and that’s why they work with maximum rigour and traceability in order to ensure safety and efficacy and, therefore, meet every standard of quality for the medicine.

Antiblastic Formulations before being prepared by pharmacy operators and nurses, must be validated by pharmacists within the appropriate therapeutic cycle. So I had the opportunity of assisting the pharmacist with 1) informatic validation of therapy and cycles of chemotherapy: checking drug, brand/generic, dose. 2) manual assembly of preparation method sheets, drug composition sheets and unique tags. 3) execution of non-sterile steps of the preparation outside of the sterile chamber. 4) and lastly, because I don't have a special course for antiblastic preparations under sterile conditions, I did a tour of the sterile chambers and learnt how to use personal protective clothing and equipment.

For instance, for patients with different types of leuchemias, it was often needed to prepare solutions of Citarabine 20 mg/mL. The pharmacist had to validate the therapy for the specific patient in the informatic system of the hospital, followed by the printing of unique tags for preparation sheet (Figure 1A and 1B) and for the drug. The pharmacist also writes if there is a need for conservation under low temperatures and then, hands the preparation sheet and non-sterile materials to pharmacy technician through the pass-box.

For me this part of the internship in Hospital Pharmacy was crucial to understand the importance of the position assumed by the pharmacist in hospital settings and that is why I wanted to develop it as an activity. More than the first appearing office job, the pharmacist actually takes part in every step: since the original drugs arrive from manufacturer and making sure they are well conserved, to giving the final "okay", the pharmacist will be ready to validate the drug's therapeutic use in a patient, to validate the therapeutic cycle of chemotherapy for a specific patient, give the preparation sheet and materials missing to pharmacy technicians inside the sterile chamber and validate the preparation after being ready (in terms of homogeneity for e.g.) and specially handling that responsibility with the weight it carries, not for a moment hesitating to call it off, if not a 100% sure it will be safe for the patient.

CITARABINA
CITARABINA HIKMA
FARMACO GIA' IN SOLUZIONE
LA SOLUZIONE PUO' ESSERE ULTERIORMENTE DILUITA IN ACQUA PPI, GLUCOSIO 5%,
SODIO CLORURO 0,9%.
LA STABILITA' DELLA SOLUZIONI PREPARATE PER USO ENDOVENOSO è PARI A 24 ORE A
2-8° C. LA SOLUZIONE PER USO INTRATECALE DEVE ESSERE SUBITO SOMMINISTRATA.
N.B.PER VIA INTRATECALE DEVE ESSERE USATA LA SOLUZIONE ALLA CONCENTRAZIONE
DI 20mg/ml.
Conc: 20

ONC



Si, fuso

Farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio
165 mg	8,25 ml		SIRINGA L.LOCK CON TAPPO	LAB.ANTIBLASTICO

L.d.n. 10/10/1941 sesso F terapia del 27/02/2021

Figure 1A. Example of Antiblastic Formulation Preparation Sheet

ativo	CICLOFOSFAMIDE				ONC
	ENDOXAN				
one	SACCA: SOLUZIONE GIA PRONTA IN SODIO CLORURO 0,9% (CONC.20mg/ml).				
	RICOSTITUZIONE: ENDOXAN 1gr: ADDIZIONARE 50ML DI FISIOLGICA (O GLUCOSIO 5%),				
	AGITARE VIGOROSAMENTE E LASCIARE RIPOSARE FINO A COMPLETA DISSOLUZIONE,				
	CONCE				
	NaCl 0.9%, Glucosio 5%				
	STABILITA SOL. DILUITA CON NACL (CONC. 4 mg/ml):				
	4 SETTIMANE A 4C (SCHEDA S.I.F.O)				
	CON GLUCOSIO 5% (CONC.3,1MG/ML):T.AMBIENTE 24 ORE. A 5 °C 6 GIORNI. (SCHEDA				
	S.I.F.O).				
	Conc: 20				
di farmaco da preparare	Volume da prelevare	Diluente	Forma farmaceutica	Presidio	
764,40 mg	38,22 ml	fis 250	Sacca	LAB.ANTIBLASTICO	

Figure 1B. Example of Antiblastic Formulation Preparation Sheet

Activity 3 – Monitoring of the Distribution of Antibiotics to Patients within AOUF

“Italy is among the European countries with the highest consumption and the highest rates of resistance and multi-resistance to antibiotics. The increase in resistance can only be effectively countered through a global approach - one health - which promotes interventions for the responsible use of these drugs in all areas. Strategies to prevent and control resistance to antibiotics require coordination at European and world level, but also national plans capable of dealing with specific local situations. For this reason, Italy has adopted the first National Antimicrobial-Resistance Contrast Plan (PNCAR) 2017-2020, also extended for 2021, which, in line with WHO guidelines, provides for monitoring of the consumption of antibiotics in both the human and veterinary sectors. AIFA also activated in 2021 a specific working group (called AIFA-OPERA, Optimization of Antibiotic Prescription) which has the task of promoting the optimal and responsible use of antibiotics to preserve their effectiveness and reduce the onset of resistance, promoting immediate and long-term actions.” [21]

Since 80% of the antibiotics are used under SSN and AUSL Ferrara is the one to consume more antibiotics within the Emilia-Romagna region (Graphic 1 [23]), it is very important to apply the monitoring system to the everyday distribution of drugs in the hospital. At the warehouse of the hospital, the pharmacists receive multiple “requesti motivati”, which, literally, means “reasoned request” and functions as a request from the doctor to the pharmacist to justify the use of a certain antibiotic in a specific patient. There is a special online platform for this system where there is the file of the patient, clinical use of the drug, the therapeutic plan, posology, dates of administration and the estimated duration of therapy, and the pharmacist will proceed to validate and designate how many boxes of the drug can be sent. [23]

I decided to include this process as an activity because after many years of studying the antimicrobial resistance to antibiotics and apparent apathy from institutions to regulate regarding the subject, it was a sign of hope for me to see concrete measures being taken and showing results. Nevertheless, it was also a proof that professionals are still a bit resistant when it comes to technological innovation, since a lot of the times there was information missing in the platform that delayed or prevented the drug from being delivered, with consequences to the patient in the first place. [21,22,23]

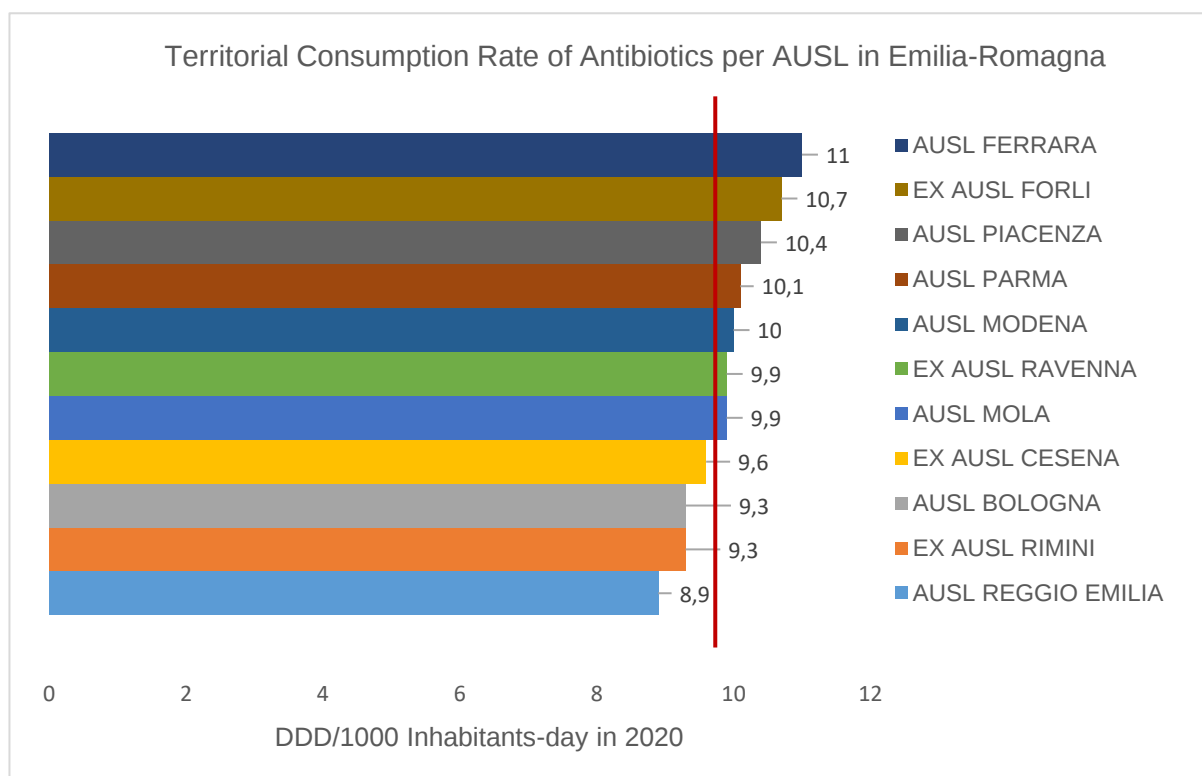


Figure 2. Territorial consumption rate of antibiotics per AUSL in Emilia-Romagna 2020.

(Based on Figure 11 of [23])

DDD - Defined daily dose is a statistical measure of drug consumption, defined by the World Health Organization. It is used to standardise the comparison of drug usage between different drugs or between different health care environments. [24]

Regional Mean Rate

Parte 2. Temas de Desenvolvimento

Tema 1 - Daridorexant (Quviviq®) – A mais recente aposta para tratar a insónia na União Europeia

1. Visão Geral do Sono

O sono pode ser definido como o desencadear deliberado de uma alteração ou redução do estado consciente, que dura, em média 8 horas, tendo início sensivelmente à mesma hora, em cada período de 24 horas, e resultando, geralmente, em sensação de energia física, psíquica e intelectual restabelecida. Deste modo, constitui um estado de consciência caracterizado pela suspensão temporária da atividade percetivo-sensorial e motora voluntária opondo-se, mas também complementando, ao estado de vigília ou estado desperto. [25]

Os fins e os mecanismos do sono e repouso não estão inteiramente esclarecidos pela ciência, ainda que constituam uma necessidade básica humana, uma vez que é durante o sono que o organismo exerce as principais funções restauradoras do corpo, como a reparação de tecidos, o crescimento muscular e a síntese de proteínas. Por isso será possível, durante este momento, processar memórias, repor energias e regular o metabolismo, fatores essenciais para manter o corpo e a mente saudáveis. [25]

1.1 Fases do Sono e Ritmo Circadiano

As mudanças que afetam o corpo e o cérebro durante o sono fazem-se sentir desde o momento em que se adormece: a temperatura corporal desce, a atividade cerebral diminui e a frequência cardíaca e respiratória abrandam também, fazendo com que o gasto energético corporal diminua substancialmente. Ao longo de uma noite, o organismo progride através de múltiplos ciclos do sono, cada um com a duração de 70 a 120 minutos e é composto por diferentes fases do sono. [26]

As quatro fases do sono pelas quais passamos dividem-se em duas categorias. As três primeiras fases pertencem à categoria do sono não-REM (*rapid eye movement*) e a quarta fase corresponde ao sono REM. A fase 1 é considerada de transição, pois só inclui o adormecer, passando logo para a fase 2, que envolve o acalmar da atividade cerebral e corporal. A fase 3 é a de sono não-REM mais profundo, onde os músculos relaxam mais, e o padrão de ondas cerebrais fica marcadamente diferente do cérebro em atividade. Acredita-se que esta última seja a altura mais importante de recuperação, tanto para o corpo, como para a função cognitiva e de memória. A fase de sono REM, ou fase 4, comporta atividade cerebral aumentada e é quando acontecem os sonhos, sendo que o resto do corpo, exceto olhos e músculos respiratórios, experienciam paralisia temporária. Este último período é também importante para as funções de memória e aprendizagem. [26]

Para regular o sono, o organismo recorre à homeostase sono-vigília e ao sistema de alerta circadiano. A homeostase sono-vigília é tão simplesmente explicada como o facto da necessidade de dormir aumentar com base no tempo em que alguém esteve acordado, assim como a necessidade de dormir mais e mais profundamente, após um período de sono insuficiente. Por outro lado, o ritmo circadiano (Figura 3) faz parte do ritmo biológico, dura 24 horas e é essencial para vários processos biológicos. A luz é o principal fator de influência do ritmo circadiano, uma vez que promove a vigília, durante o dia, e a sonolência, durante a noite, mas uma variedade de outros fatores podem também afetar o sono, tais como o *stress*, a fome, a ingestão de cafeína e a exposição a luz de aparelhos eletrônicos. [26]

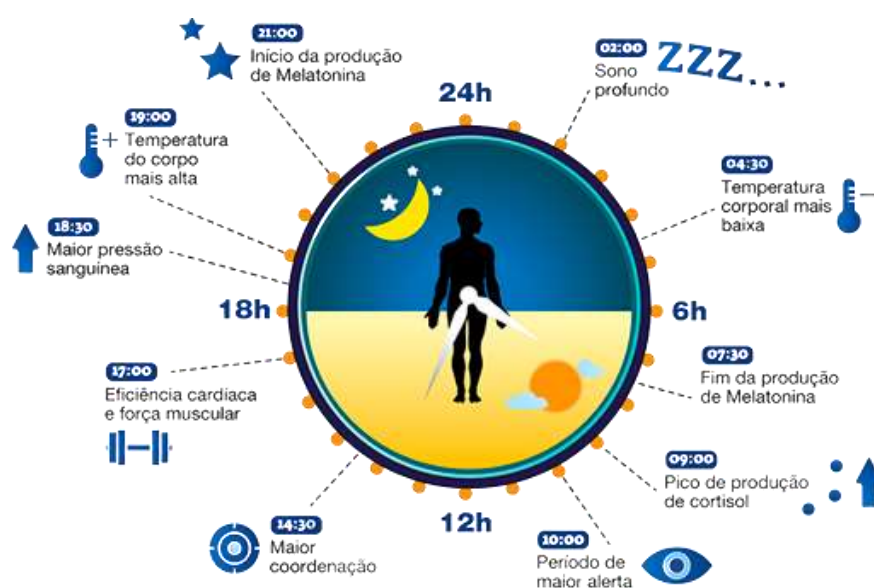


Figura 3. Efeitos do ritmo circadiano no organismo humano (retirado de [27]).

1.2 Regulação do Sono

Quimicamente, a transição despertar-adormecer pode ser explicada por mudanças nos neurónios e por complexos mecanismos de sinalização, ainda não totalmente explicados. Os neurotransmissores que influenciam o sono são o ácido gama-aminobutírico (GABA), a acetilcolina, a histamina, a orexina (ou hipocretina) e a serotonina. Simultaneamente, certas hormonas, como a melatonina, produzida naturalmente em resposta à diminuição da exposição à luz, têm um papel preponderante no processo de adormecer. Além desta, também a adrenalina, o cortisol e a noradrenalina estão relacionadas ao sono. [28]

Na figura 4, é possível perceber a esperada regulação cerebral durante os estados de vigília, sono NREM e REM. [29]

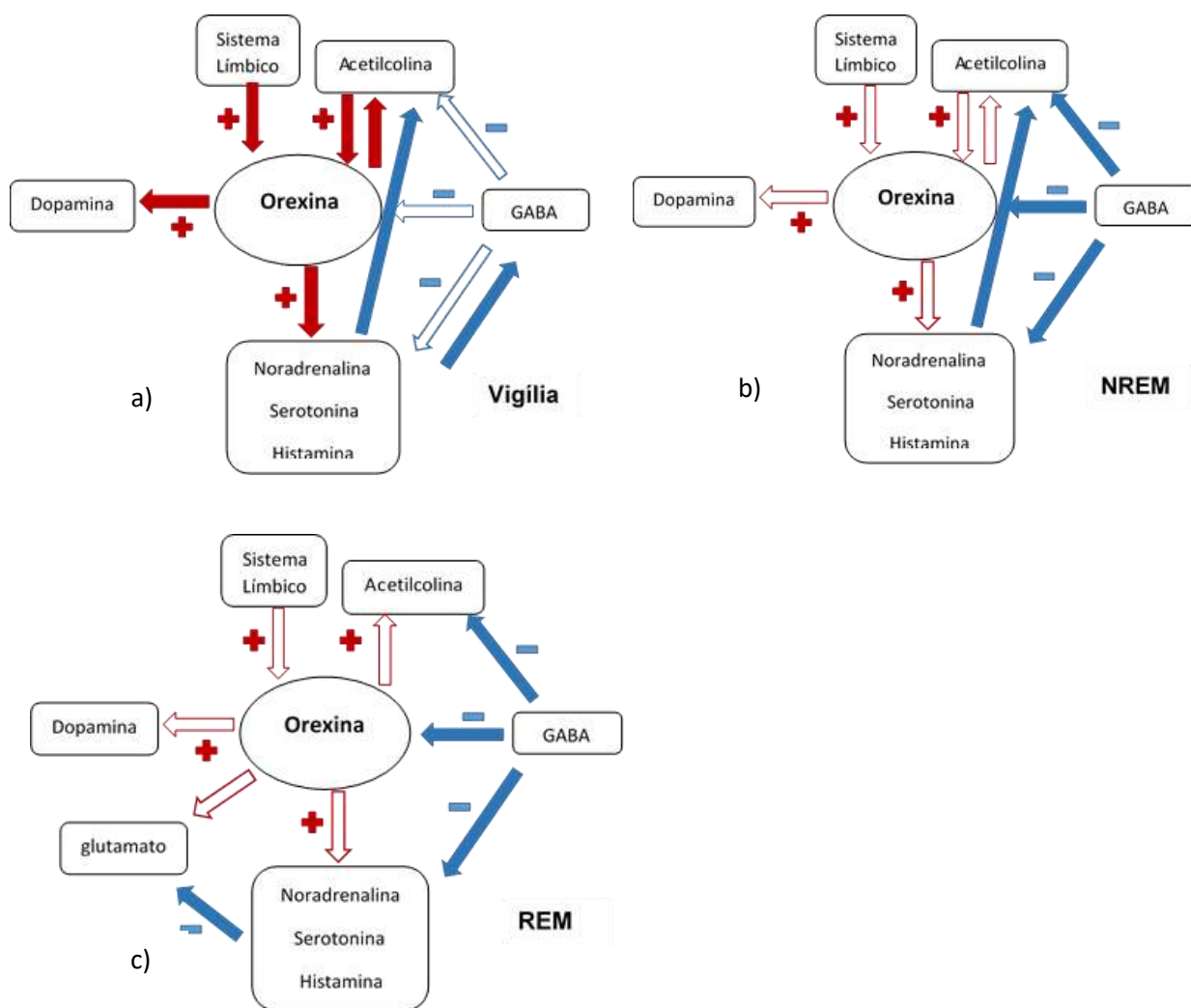


Figura 4. Esquema da regulação cerebral do estado de a) vigília b) sono NREM c) sono REM. (+) aferências excitatórias (-) aferências inibitórias. (seta vazia) ausência de atividade (adaptado de [29])

1.3 Importância do Sono

De uma perspectiva evolutiva, acredita-se que o sono seja fundamental para o bem-estar das espécies animais, já que todas estas necessitam de dormir, mesmo comportando um momento de vulnerabilidade e de ausência de subsistência e procriação. Nos humanos, está provado que a falta de sono está associada a problemas cardiovasculares, a um sistema imunitário debilitado, maior risco de obesidade e diabetes tipo II, comprometimento do pensamento e da memória, e consequências a nível mental, como depressão e ansiedade. [28]

A privação do sono acontece quando não se dorme o suficiente, baseado na duração da noite de sono, mas na realidade a sensação de descanso não é afetada somente pela horas passadas a dormir. Assim, é um termo geral utilizado para caracterizar uma noite mal dormida

e deve ser distinguido de distúrbios do sono como a insónia. Ambos estão associados à falta de sono suficiente, no entanto, pessoas que sofrem de insónia têm dificuldade em dormir, mesmo quando têm muitas horas de sono. [28]

2. Insónia

Segundo a *American Academy of Sleep Foundation*, a insónia pode ser definida como a dificuldade em iniciar e/ou em manter o sono, podendo também manifestar-se pelo despertar precoce, sem que o indivíduo consiga continuar a adormecer, acompanhada por prejuízo da funcionalidade diurna, relacionada aos distúrbios do sono. [30,31]

Embora a insónia seja classificada como um distúrbio do sono e não uma doença, apresenta uma patofisiologia caracterizada por hiperexcitação durante o sono e o despertar. Uma taxa metabólica elevada, assim como níveis elevados de cortisol e hormona adrenocorticotrópica durante a fase inicial do sono, redução do tónus parassimpático na variabilidade da frequência cardíaca e aumento da atividade eletroencefalográfica de alta frequência durante o sono não-REM, são algumas das evidências da hiperatividade cerebral em casos de insónia. Aliás, indivíduos que sofrem de insónia demonstram diferenças menores entre o estado desperto ou de sono no metabolismo do cérebro, quando comparados a indivíduos que dormem bem. [30,31]

Existem três tipos de insónia: crónica, de curta duração ou “outra”. A insónia é classificada como crónica quando a pessoa passa por dificuldades em adormecer e sintomas durante o dia, como cansaço e dificuldades de atenção, pelo menos três dias por semana, durante pelo menos três meses ou repetidamente há vários anos. Normalmente, os sintomas são severos o suficiente para afetar o trabalho ou performance escolar, vida social e familiar da pessoa. A insónia de curta duração envolve as mesmas dificuldades em dormir e sintomas, contudo por um período menor e pode não ocorrer três vezes por semana, sendo que este tipo acontece maioritariamente fruto de um episódio stressante. O diagnóstico de insónia como “outra” é mais raro e de natureza vaga, e ocorre quando a pessoa tem um distúrbio no sono, mas não apresenta todos os critérios de classificação anteriores. [32]

A insónia não se estabelece em resposta a uma única causa. Resulta de hiperexcitação psicológica na altura errada, comprometendo o padrão normal do sono. Este pode ser afetado pelas mais diversas razões, sendo os principais responsáveis os fatores emocionais, como o *stress* e a ansiedade; fatores ambientais, como ruído, luz, temperatura e pressão elevadas; pobre higiene do sono, fruto de horários irregulares e atividade antes de dormir; dieta; doenças ou fatores iatrogénicos. A idade, o *status* socioeconómico, o consumo de álcool, história de sono leve e traumas infantis, são também fatores de risco de desenvolvimento de insónia. [32]

2.1 Tratamento da Insónia

O tratamento da insónia tem como primeiro objetivo melhorar o tempo de sono e a qualidade do mesmo. Diminuir o sofrimento e a ansiedade causados pela má qualidade do sono e melhorar a funcionalidade diária são também essenciais.

As formas mais comuns de tratar este distúrbio dividem-se em educação, terapia comportamental cognitiva, terapia com compostos naturais e terapia medicamentosa.

2.1.1 Medidas Não Farmacológicas

A educação é dirigida para a higiene do sono e para a implementação de hábitos como ler e manobras de relaxamento. No entanto, esta estratégia está indicada para insónia de curta duração, insónia derivada de outros problemas de saúde e como auxiliar na redução de terapia medicamentosa. A terapia comportamental cognitiva é a mais indicada para começar a tratar insónia crónica e passa por ajudar as pessoas a gerir a ansiedade quanto aos problemas de sono que apresenta e a implementar hábitos de sono. [33,34]

2.1.2 Produtos de Origem Natural

A ingestão de determinados compostos de origem natural são uma boa aposta nos casos de insónia ligeira a moderada e como primeira escolha quando se tem dificuldade em dormir. De facto, opções como a *Valeriana officinalis* e a *Passiflora incarnata*, que têm afinidade para o recetor GABA, conseguem proporcionar uma ação tranquilizante que reduzirá a ansiedade e melhorará a qualidade do sono. Por ser de início de ação lento e com efeitos benéficos na arquitetura do sono, é útil para uso a longo prazo e em idosos, sendo considerada uma substância segura e eficaz. Também a lavanda e a camomila apresentam benefícios calmantes que podem ajudar a adormecer. [33,34]

2.1.3 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Quanto a MNSRM, uma das opções é a melatonina exógena, que pode ajudar em casos de distúrbios do sono e de alterações no ritmo circadiano, como ocorre em pessoas com *jet lag*, que trabalham em turnos noturnos, ou que sofrem de distúrbios psiquiátricos. Nestas situações, a melatonina tem como objetivo voltar a sincronizar estes ciclos, exercendo simultaneamente um efeito hipnótico e sedativo, promovendo a indução e manutenção do sono; logo, o seu uso deve ser de curta duração. O uso da melatonina tem-se revelado seguro, mas em doses elevadas pode levar a enjoos, dor de cabeça e sonolência excessiva. O momento da toma é extremamente importante para garantir que o 'relógio biológico' é restabelecido. [33,34,35]

No campo dos anti-histamínicos NSRM, é comum a utilização do succinato de doxilamina, mais conhecido pelo nome comercial Dormidina®, indicado em casos de dificuldade temporária em adormecer. A doxilamina é um anti-histamínico derivado da etanolamina, que possui também efeitos anticolinérgicos moderados e efeitos sedativos marcados. O mecanismo de acção é devido ao efeito de inibição da histamina sobre os receptores H1. A doxilamina é eficaz na redução do tempo de início do sono, assim como no aumento da profundidade e duração do mesmo. Em contrapartida, por ser indutor do sono, pode diminuir as capacidades de atenção e de reacção, pelo que não se recomenda a condução ou utilização de maquinaria perigosa enquanto se toma este medicamento. Além disto, tem efeitos aditivos tanto com o álcool como com outros depressores do SNC (hipnóticos, sedativos) e deve ser administrado em idosos com precaução, devido à sua maior suscetibilidade a reacções adversas, o que é uma grande desvantagem, já que o idoso apresenta um padrão de sono alterado e, por norma, menos reparador. Para evitar efeitos colaterais indesejáveis no dia seguinte, como cansaço, sonolência ou dor de cabeça, a pessoa deve dormir, no mínimo, 8 horas. [33,34,35]

2.1.4 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os MSRM indicados para a melhoria do sono devem ser a última opção para ajudar a dormir e devem ser evitados sempre que possível, porque, geralmente, causam dependência, tolerância, interações medicamentosas, podem mascarar outros problemas ou, ainda, causar efeito *rebound*. As benzodiazepinas pertencem ao grupo farmacoterapêutico dos psicofármacos e à classe dos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos. Resumidamente, o seu mecanismo de ação passa por potenciar o efeito do GABA, principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central dos mamíferos, no recetor GABA_A. Desta forma, substâncias como o Flurazepam ligam-se a um recetor específico das benzodiazepinas localizado nos neurónios GABA-érgicos, potenciando as ações inibitórias dos neurónios GABA-érgicos no sistema nervoso. A eficácia a curto prazo das benzodiazepinas está bem estabelecida e, em ensaios clínicos, demonstram melhoria significativa na qualidade e duração do sono. No entanto, o tratamento deve ser o mais curto possível e com redução gradual da dose do medicamento. Isto porque, após o uso repetido destes fármacos, pode ocorrer diminuição da eficácia do efeito hipnótico e o desenvolvimento de dependência física e psíquica, particularmente em doentes com antecedentes de alcoolismo, abuso de drogas ou com alterações marcadas da personalidade. Assim, a monitorização regular nestes doentes é essencial, as prescrições repetidas por rotina devem ser evitadas e o tratamento deve ser descontinuado gradualmente. Estão notificados sintomas como depressão, nervosismo, ansiedade extrema, alterações de humor, insónia *rebound*, irritabilidade, entre outros, quando se interrompe abruptamente o tratamento, mesmo em doentes que recebem doses terapêuticas normais durante curtos

períodos de tempo. Insónia *rebound* corresponde à síndrome transitória que acontece quando os sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepinas regressam, mas de forma intensificada, podendo ocorrer aquando da descontinuação do medicamento. [36]

Atualmente, são também muitas vezes prescritos hipnóticos não-benzodiazepínicos ou medicamentos Z, como o Zolpidem, com menores efeitos adversos e menor risco de dependência, em alternativa às benzodiazepinas. O Zolpidem é uma imidazopiridina, e um agente hipnótico benzodiazepínico-*like*. O seu efeito prende-se com a ação específica que possui sobre os recetores centrais do complexo 'Recetores macromoleculares GABA-omega (BZ1 e BZ2), mudando a abertura do canal cloro. Atua principalmente sobre a sub-classe BZ1 e estudos experimentais demonstraram que tem efeitos sedativos em doses baixas (10 mg). Ainda assim, o tratamento deve ser tão curto quanto possível, variando de alguns dias a duas semanas, com um máximo de quatro semanas, incluindo a diminuição gradual do medicamento, já que pode ser responsável por variados efeitos adversos. Deve ser administrado com precaução em doentes com sintomas de depressão, o que representa um grande entrave, pois a insónia está muitas vezes associada a estados depressivos; provoca também alterações psicomotoras, colocando em risco a capacidade de funcionalidade diurna, de condução, etc.; e apresenta efeito aditivo com álcool e drogas ilícitas; pode provocar amnésia e sonambulismo, bem como tolerância, dependência e insónia *rebound*. [37]

Durante o estágio curricular, apercebi-me que é, também, muitas vezes, prescrito o cloridrato de trazodona (Triticum®) no tratamento da insónia crónica. Este psicofármaco está indicado para o tratamento da depressão, uma vez que atua no sistema serotoninérgico cerebral, aumentando a concentração de serotonina, que é a substância neurotransmissora responsável por regular o humor, ajudando, assim, a reduzir os sintomas relacionados com a depressão. Em casos de insónia associada a estados depressivos pode ser uma opção viável. E, neste caso, os efeitos secundários de sonolência e cansaço podem atuar a favor de uma melhoria do sono, além de que a trazodona está descrita como tendo um efeito mínimo ou moderado na capacidade de condução e utilização de máquinas. No entanto, pode levar ao aumento de risco de suicídio nas fases iniciais da recuperação e agravamento de comportamentos hostis, pelo que a monitorização destes doentes não deve ser descurada. [38,39]

Com base nisto, seria de esperar que a preferência por uma terapia medicamentosa para o tratamento da insónia fosse evitada ao máximo. No entanto, por falta de conhecimento de uma toma segura de medicamentos, por falta de acompanhamento médico eficaz com vista à desabituação, pela ausência de educação para a importância de hábitos de sono e medidas não farmacológicas, ou porque as outras alternativas não resolvem o problema, a verdade é que Portugal tem vindo a destacar-se há mais de uma década como um dos países com maior consumo de benzodiazepinas e análogos da Europa. A Direção Geral de Saúde considerou

até, no Programa Nacional para a Saúde Mental, que o aumento contínuo da prescrição de ansiolíticos representa um risco para a saúde pública portuguesa. Desta forma, e porque a insónia não deixa de ser um distúrbio que requer tratamento, independentemente do uso abusivo que da sua medicação é feito, a procura por novas opções terapêuticas continua urgente e imperativa. [40]

3. Daridorexant

O Daridorexant (Quviviq®) é um antagonista duplo do recetor da orexina que atua nos recetores da orexina 1 (OX1) e da orexina 2 (OX2), sendo equipotente em ambos. OX1 e OX2 são recetores acoplados à proteína G, amplamente expressos no cérebro e os neuropéptidos orexina A e orexina B, também designados por hipocretina 1 e 2, são produzidos no hipotálamo com a função de promover o estado de vigília, quando ligados aos mesmos. Assim, a premissa de desenvolver antagonistas dos recetores da orexina poderia ajudar a tratar a insónia, visto que, diminuindo o instinto de vigília, se permite o sono (figura 5). [41]

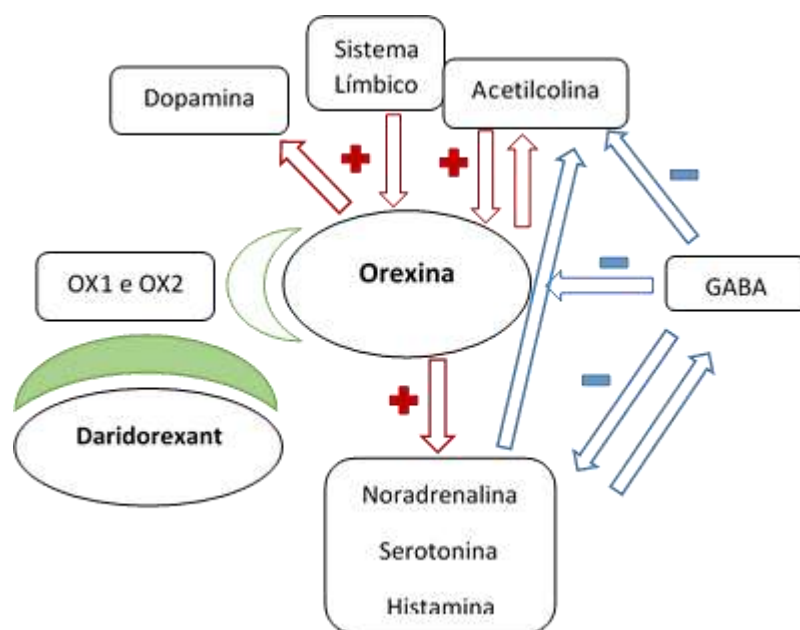


Figura 5. Representação esquemática da ação do Daridorexant no sistema cerebral sono-vigília. Ao ligar-se aos recetores da orexina, ficam comprometidos os mecanismos de sinalização responsáveis pelo estado desperto. (sinais vazios indicam ausência de atividade).

3.1. Principais etapas no desenvolvimento de Daridorexant

Desenvolvido pela Actelion Pharmaceuticals Ltd., mais tarde Idorsia Pharmaceuticals Ltd, começou por ser selecionado com base num *pool* de fármacos candidatos com duração de ação esperada de 8 horas e de dosagem 25 mg, com uma semi-vida capaz de minizar efeitos

residuais que pudessem pôr em causa a funcionalidade diurna. Atualmente, este fármaco está já aprovado e comercializado nos EUA, obteve um parecer positivo pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) na União Europeia (UE) e encontra-se sob revisão regulamentar na Suíça e no Canadá. As principais etapas no desenvolvimento do daridorexant encontram-se representadas na figura 6. [42]

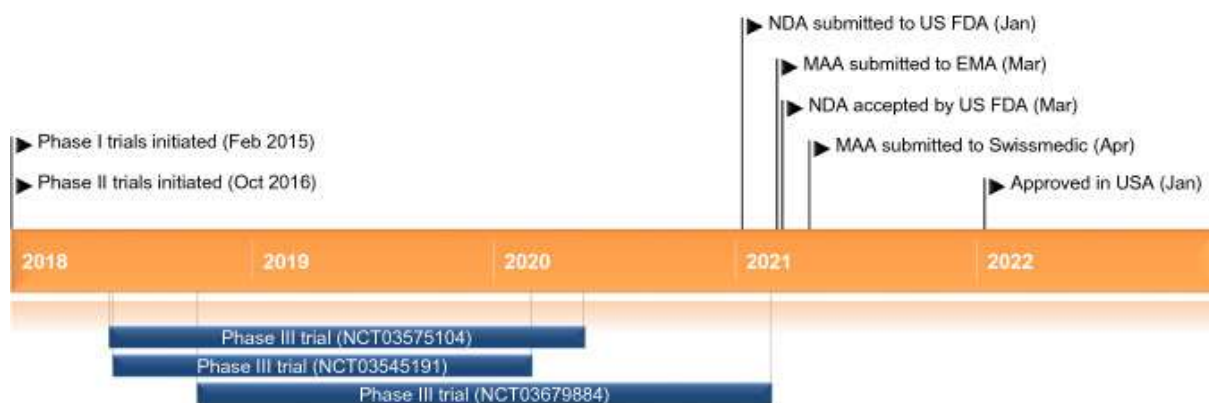


Figura 6. Principais etapas no desenvolvimento do Daridorexant para o tratamento da insónia. EMA - European Medicines Agency, FDA - Food and Drug Administration, MAA - Marketing Authorisation Application, NDA - New Drug Application [42]

Este medicamento é utilizado como indutor do sono, porque a sua ação sobre um dos mecanismos do sono foi comprovada em estudos em humanos que demonstraram que a administração de doses individuais de Daridorexant a voluntários do sexo masculino provocou efeitos depressores no SNC de redução de vigilância, atenção, coordenação e de estabilidade postural, dentro de 1 hora. Resultados similares foram obtidos após administração de múltiplas doses de 25 e 75 mg diárias em voluntários, e observados no dia 1 e dia 5, quando comparados a placebo. Os efeitos máximos foram observados após duas horas da administração e os valores diminuíram para *baseline* após 4-10 horas. [42,43,44]

Para avaliar os efeitos de uma dose de 50 mg de Daridorexant na função respiratória, realizou-se um estudo *crossover*, controlado por placebo, em doentes com apneia obstrutiva do sono suave a moderada (OSA) e doença crónica pulmonar obstrutiva moderada (COPD). A administração de Daridorexant em doentes (n=25) com OSA suave a moderada (5-30 eventos apneia-hipoapneia/hora) que não requeriam pressão contínua nas vias aéreas por 5 dias foram associados a uma diferença de tratamento média de 0.74 eventos/hora de índice apneia/hipoapneia durante o tempo de sono total (TST) quando comparado ao placebo. A administração de Daridorexant em doentes (n=26) com COPD moderada não foi associada a uma diferença significativa na saturação de oxigénio periférico durante o TST comparado ao

placebo (0.18% de diferença média de tratamento). No entanto, o número de pacientes reduzido e a não inclusão de doentes com OSA e COPD severa no estudo, não permite excluir a possibilidade de efeitos depressores clínicos substanciais durante o tratamento com Daridorexant. [42,45,46,47]

Uma das principais preocupações face à medicação atual para a insónia, nomeadamente nos depressores do SNC, são os riscos associados à sonolência na manhã seguinte à toma. Deste modo, os efeitos da administração à noite de doses individuais e múltiplas de daridorexant na condução na manhã seguinte em voluntários idosos (n=30, 65-79 anos de idade) e adultos (n=30, 50-64 anos de idade) foi demonstrada através de um ensaio clínico duplamente cego e controlado por placebo e por comparador ativo (zopiclona). Após a toma inicial, as doses de 50 mg e 100 mg foram estatisticamente associadas a prejuízo significativo da performance em conduzir na manhã seguinte à toma, quando comparado a placebo. Após 4 noites consecutivas de tratamento, o efeito médio na habilidade em conduzir foi mínimo, tanto em quem tinha tomado qualquer uma das doses de Daridorexant, como a quem tinha sido administrado o placebo. Portanto, respeitando a toma recomendada de 25 a 50 mg e a advertência de se manter 8 horas a dormir, não deveria haver problema a longo prazo. Ainda assim, a capacidade em conduzir na manhã seguinte à toma de Daridorexant pode ser afetada e os doentes devem ser avisados desta possibilidade. [48]

A administração de doses terapêuticas e supraterapêuticas (200 mg) de Daridorexant em voluntários não foi associada com prolongação clínica relevante do intervalo QT, pelo que não é esperada cardiotoxicidade. [47]

3.2. Propriedades Farmacocinéticas

Quanto a propriedades farmacocinéticas, o Daridorexant (figura 7) é extensamente metabolizado, principalmente pela CYP3A4 (89%) e maioritariamente excretado via fezes (57%) e urina (28%), na forma de metabolitos. A sua farmacocinética não é afetada pela idade, sexo, raça, peso corporal ou por insuficiência renal suave a moderada. Em doses de 50 mg, pode ser coadministrado o inibidor do recetor da histamina 2 Famotidina, sem que seja necessário ajustar a dose. A coadministração com o inibidor da recaptação de serotonina (SSRI) Citalopram, não está associada a mudanças nos parâmetros farmacocinéticos. Além disto, a coadministração com a estatina Rosuvastatina não alterou os parâmetros farmacocinéticos, o que significa que pode ser coadministrado de forma segura com substratos da BCRP, sem necessidade de ajuste das doses. [48,50,52,53]

No caso da coadministração de Daridorexant 25 mg com o inibidor da CYP3A4 Diltiazem, a área sob a curva (AUC) aumentou em 240% e a coadministração com o inibidor forte da CYP3A4 Itraconazol prevê-se que aumente a AUC do Daridorexant em > 400 %. Pelo

contrário, a coadministração de Daridorexant com o inibidor moderado da CYP3A4 Efavirenz diminuiu a AUC em 35% e com o indutor forte Rifampicina diminui a AUC do Daridorexant em > 50 %. Ou seja, a dose máxima recomendada de Daridorexant é de 25 mg quando usado concomitantemente com um indutor moderado da CYP3A4 e desaconselhado com a toma de inibidores fortes e indutores moderados a fortes. Pelo risco de interação, o consumo de toranja ou de sumo de toranja à noite deve ser evitado. [49,51,53]

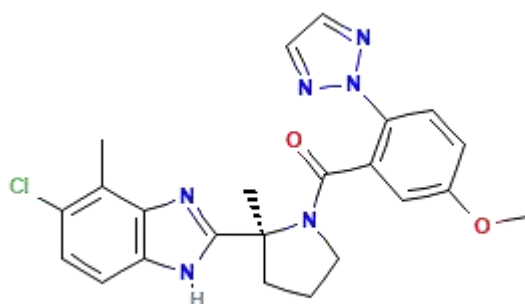


Figura 7. Estrutura Química 2D do Daridorexant [57]

3.3. Eficácia e Segurança Clínicas

A eficácia do Daridorexant foi avaliada em dois estudos multicêntricos aleatorizados de Fase 3, de grupos paralelos, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo – Estudo 1 e Estudo 2 – que eram idênticos em termos de desenho. [42,54]

Um total de 1 854 participantes com insónia (insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, durante pelo menos 3 meses, com perturbação ou alteração clinicamente significativas no funcionamento durante o dia) foram aleatorizados para receberem Daridorexant ou placebo uma vez por dia, à noite, durante 3 meses. O Estudo 1 aleatorizou 930 participantes para o Daridorexant 50 mg (n=310) ou 25 mg (n=310) ou para o placebo (n=310). O Estudo 2 aleatorizou 924 participantes para o Daridorexant 25 mg (n=309) ou 10 mg (N=307) ou para o placebo (N=308). No início do estudo, a proporção de participantes com uma pontuação do Índice de Gravidade da Insónia (ISI) entre 8–14, 15–21 e 22–28 era de 12%, 58% e 30%, respetivamente. [42,54]

No final do período de tratamento de 3 meses, ambos os estudos de confirmação incluíram um período de 7 dias de *washout* (ou eliminação) do placebo, após o qual os participantes podiam ser admitidos num estudo de extensão de 9 meses realizado em dupla ocultação e controlado por placebo (Estudo 3). Um total de 576 participantes foram tratados com Daridorexant durante pelo menos 6 meses com tratamento cumulativo, incluindo 331 tratados durante pelo menos 12 meses. [42,54]

No Estudo 1, os participantes tinham uma idade média de 55,4 anos (entre os 18 e os 88 anos), com 39,1 % dos participantes ≥ 65 anos, incluindo 5,8 % ≥ 75 anos. A maioria era do sexo feminino (67,1 %). No Estudo 2, os participantes tinham uma idade média de 56,7 anos (entre os 19 e os 85 anos), com 39,3 % dos participantes ≥ 65 anos, incluindo 6,1 % ≥ 75 anos. A maioria era do sexo feminino (69,0 %). [42,54]

Os *endpoints* de eficácia primários para ambos os estudos eram a variação, desde o início até ao Mês 1 e Mês 3, na latência até ao sono persistente (LPS) e no tempo de vigília após início do sono (WASO), medidos objetivamente por polissonografia num laboratório do sono. A LPS é uma medição da indução do sono e o WASO é uma medição da manutenção do sono. [42,54]

Os *endpoints* secundários incluídos na hierarquia de testes estatísticos com controlo de erros Tipo 1 eram o tempo total de sono comunicado pelo doente (sTST), avaliado todas as manhãs em casa através de um questionário diário do sono (SDQ), e o funcionamento durante o dia comunicado pelo doente, avaliado todas as noites em casa através da área da sonolência do questionário sobre os sintomas e impactos diurnos da insónia (IDSIQ). A pontuação total do IDSIQ, a pontuação de alerta/cognição e a pontuação do humor também foram avaliadas para completar a avaliação do funcionamento durante o dia. [42,54]

Nos dois estudos, a eficácia do Daridorexant aumentou com o aumento da dose nas variáveis objetivas (LPS, WASO) e subjetivas (sTST) do sono, bem como no funcionamento durante o dia, conforme avaliado pelas pontuações do IDSIQ, tanto no Mês 1 como no Mês 3. No Estudo 1, a dose de 50 mg mostrou melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo em todos os *endpoints* primários e secundários. No caso da dose de 25 mg, a importância estatística foi consistentemente alcançada no WASO e no sTST, em ambos os estudos, e na LPS, no Estudo 1. A dose de 10 mg não se revelou eficaz. A eficácia do Daridorexant foi semelhante em todos os subgrupos com base na idade, no sexo, na raça e na região. [42,54]

O potencial para insónia *rebound* foi avaliado durante o período de *washout* do placebo após 3 meses de tratamento com Daridorexant no Estudo 1 e Estudo 2, examinando a variação desde o início até ao período de *washout* na LPS, no WASO e no sTST. Na dose recomendada de 50 mg, para todos os três *endpoints*, os valores médios no período de *washout* foram melhores comparativamente com o início (-15, -3 e 43 min para a LPS, o WASO e o sTST, respetivamente), indicando que não foi observado qualquer sinal de insónia de repercussão após a descontinuação do tratamento. [42,54]

Numa perspetiva de segurança, quanto ao potencial para abuso ou farmacodependência, não houve evidências de abuso nem sintomas de privação indicativos de dependência física após descontinuação do tratamento, em estudos clínicos realizados com Daridorexant, em doentes com insónia. Num estudo sobre a tendência para abuso do Daridorexant (50, 100 e

150 mg), realizado em consumidores de drogas recreativas sem insónia (n=72), o Daridorexant (100 e 150 mg) gerou classificações de “gosto pela droga” semelhantes às do Zolpidem (30 mg). Dado que as pessoas com historial de abuso ou dependência do álcool ou de outras substâncias podem ter um risco acrescido de abuso do QUVIVIQ®, estes doentes devem ser acompanhados de perto. [42,54]

Devido ao risco geral de quedas nos idosos, o Daridorexant deve ser utilizado com precaução nesta população, apesar de os estudos clínicos não terem demonstrado um aumento na incidência de quedas com Daridorexant comparativamente com o placebo. [42,54]

3.4. Benefícios da Autorização do Quviviq® (Daridorexant) na UE

O Quviviq® é então um medicamento indicado no tratamento de adultos com insónia com uma duração de, pelo menos, 3 meses e com um impacto considerável no funcionamento durante o dia. Logo desde aqui, comporta a vantagem de ser para a insónia crónica, quando a maior parte das opções disponíveis se destina a resolver distúrbios do sono de curta duração.

Pelo seu mecanismo de ação como antagonista dos recetores de orexina, representa uma inovação e maior especificidade de ação em relação aos psicofármacos do grupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Com base em dois estudos principais, esta substância demonstrou ser eficaz no aumento do tempo que os adultos com insónia conseguem dormir e na melhoria do funcionamento durante o dia. Desta forma, diferencia-se de todas as opções comercializadas que apenas induzem o sono e aumentam a duração do sono, mas falham na vertente da qualidade do sono.

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Quviviq® (que podem afetar 1 em cada 10 pessoas) são dores de cabeça e sonolência. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. O uso de Quviviq® é contraindicado em pessoas hipersensíveis (alérgicas) a qualquer um dos componentes, em pessoas com narcolepsia ou em pessoas que utilizam inibidores fortes do CYP3A4. Deve ser usado com cuidado em idosos e deve ser evitada a condução na manhã seguinte, embora não haja evidência clara e impeditiva neste sentido. Ou seja, é considerado seguro e mais seguro do que as opções terapêuticas atuais.

Adicionalmente, não há evidências de que provoque abuso nem sintomas de privação indicativos de dependência física após descontinuação do tratamento, assim como não se espera o efeito de insónia de repercussão, o que é excecional quando comparado a outros medicamentos contra a insónia e respetivo processo de desabituação.

Por estas razões, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios de Quviviq® são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE. Assim, a sua comercialização em Portugal será esperada brevemente e as farmácias sairão beneficiadas, uma vez que poderão proporcionar uma opção terapêutica nova, segura e eficaz a todos os doentes que dela necessitarem. [54,55,56]

Tema 2 - Ácido Tranexâmico (Tafixyl®) – Um procoagulante com efeitos na pigmentação da pele?

O ácido tranexâmico (AT) é um agente procoagulante, aprovado pelo Infarmed na forma de comprimido revestido ou de solução injetável para perfusão. Está indicado para o tratamento de hiperfibrinólise primária ou fibrinogenólise com hemorragia ou risco de hemorragia, angioedema hereditário e fibrinólise secundária, causada, por exemplo, por fibrinólise local. Fibrinólise local acontece em casos de menorragia, cirurgia da bexiga e próstata, conização do cérvix por suspeita de carcinoma *in situ*, extração dentária em doentes com hemofilia A e hemofilia B. [58]

Por apresentar efeitos inibitórios na cadeia de ativação do plasminogénio, o ácido tranexâmico consegue também evitar o processo de pigmentação que acontece em resposta à radiação UV. Embora esta substância já venha a ser utilizada no tratamento de melasmas em formulação tópica, tem vindo a ser reportada como eficaz na sua forma farmacêutica oral, de absorção sistémica. Assim, o uso *off-label* deste medicamento é revolucionário do ponto de vista estético e de grande importância para as pessoas que lidam com melasmas e cujo tratamento tradicional não tenha resultados satisfatórios. Contudo, estes utentes devem ser monitorizados no que concerne ao risco de coagulação. [59]

1. Ácido Tranexâmico como Antifibrinolítico

1.1. Propriedades Farmacológicas

O AT é uma substância sintética derivada do aminoácido lisina com ação antifibrinolítica. Tendo elevada afinidade para os 5 locais de ligação da lisina na molécula de plasminogénio, inibe competitivamente a ativação de plasminogénio em plasmina, o que resulta em inibição da fibrinólise. Em comparação ao ácido aminocapróico, análogo da lisina e com mecanismo de ação idêntico ao AT, este agente apresenta semi-vida mais prolongada, e é, aproximadamente, dez vezes mais potente e menos tóxico do que o anterior. [60]

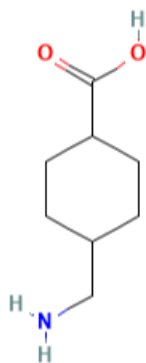


Figura 8. Estrutura Química 2D do ácido tranexâmico [60]

1.2. Sistema Hemostático: Coagulação e Fibrinólise

Para que se forme um coágulo de fibrina, são necessárias complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que levam à gênese da enzima trombina (ou fator II ativado), que, por proteólise, vai converter o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel (figura 9). Os complexos enzimáticos procoagulantes dependem da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), associados a cofatores (V e VIII), todos localizados na superfície da membrana. [61]

O início do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que normalmente não estão presentes no interior dos vasos, decorrentes de lesões estruturais ou alterações bioquímicas, como a liberação de citocinas; e da expressão do seu componente crítico, o fator tecidual (FT). [61]

Em indivíduos normais, estão presentes em circulação níveis mínimos da forma ativada do fator VII da coagulação (FVIIa). O FVIIa é capaz de se ligar ao FT expresso nas membranas celulares e a exposição do mesmo ao plasma resulta na formação do complexo FT-FVIIa, só este exibindo função enzimática ativa. O complexo FT-FVIIa tem como substratos principais o fator IX e o fator X, cuja clivagem resulta na formação de FIXa e FXa, respetivamente, com subsequente formação de trombina e fibrina. Também a partir do complexo “protrombinase extrínseco” são geradas quantidades mínimas de trombina. Havendo a formação inicial de trombina, esta é capaz de ativar o fator V em fator Va, e o fator VIII em fator VIIIa. Essas duas reações, envolvendo ativação de pro-cofatores, são fundamentais para a geração do complexo “tenase” intrínseco (fator IXa/fatorVIIIa), o qual converte o fator X em fator Xa, e do complexo “protrombinase” (fator Va/fator Xa), que converte a protrombina em trombina. [61]

A trombina é, de seguida, responsável pela ação procoagulante, convertendo o fibrinogênio em fibrina, promovendo ativação plaquetária e ativando o fator XIII da coagulação, que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina. [61]

Em condições fisiológicas, as reações da coagulação resultam em produção equilibrada de quantidades apropriadas de trombina e do coágulo de fibrina. A perda do equilíbrio dinâmico das reações da coagulação tem como consequência clínica o aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos. [61]

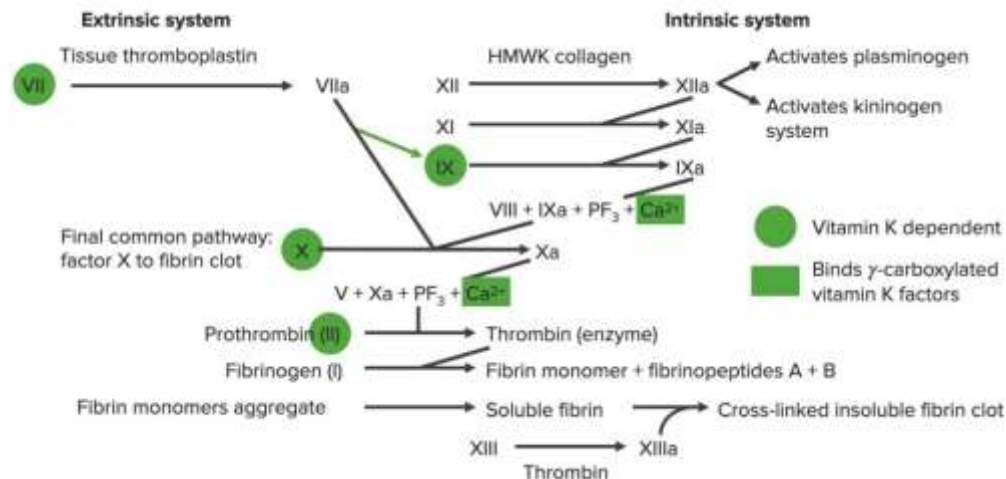


Figura 9. Esquema da cascata de coagulação sanguínea [62]

A fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina, mediada pela plasmina. O sistema fibrinolítico ou sistema plasminogénio/plasmina é composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores) que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa produzida a partir de uma pro-enzima inativa (plasminogénio), que tem como função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases da matriz extracelular. [61]

São conhecidos dois ativadores fisiológicos do plasminogénio: o ativador do plasminogénio do tipo tecidual (t-PA, *tissue-type plasminogen activator*) e o ativador do plasminogénio do tipo uroquinase (u-PA, *urokinase-type plasminogen activator*). Os dois ativadores têm alta especificidade de ligação para o seu substrato, o plasminogénio, e promovem hidrólise de uma única ponte peptídica que resulta na formação de uma serino-protease ativa, a plasmina. Embora a plasmina degrade não somente a fibrina, mas também o fibrinogénio, fator V e fator VIII, em condições fisiológicas, a fibrinólise ocorre como processo que é altamente específico para a fibrina, portanto, de ativação localizada e restrita, e não sistémica, cumprindo, desta forma, a função de remover o excesso de fibrina do intravascular, de modo equilibrado. [61]

Esta especificidade dependente da fibrina é resultado de interações moleculares específicas entre os ativadores do plasminogénio, o plasminogénio, a fibrina, e os inibidores da fibrinólise. Por exemplo, o t-PA exibe baixa afinidade pelo plasminogénio na ausência de fibrina, afinidade que é muito aumentada na presença de fibrina. Isto ocorre porque a fibrina

representa uma superfície ideal para ligação do t-PA ao plasminogénio, e nesta reação o plasminogénio liga-se à fibrina via resíduos de aminoácido lisina. [61]

A inibição natural do sistema fibrinolítico ocorre a nível dos ativadores do plasminogénio, mediante ação de inibidores específicos. [61]

O AT, com a sua elevada afinidade para os locais de ligação da lisina na molécula de plasminogénio, consegue inibir de forma competitiva a ativação de plasminogénio em plasmina, o que resulta em inibição da fibrinólise (figura 10). Este mecanismo de ação está na base da sua utilização em situações de hemorragias excessivas. [61]

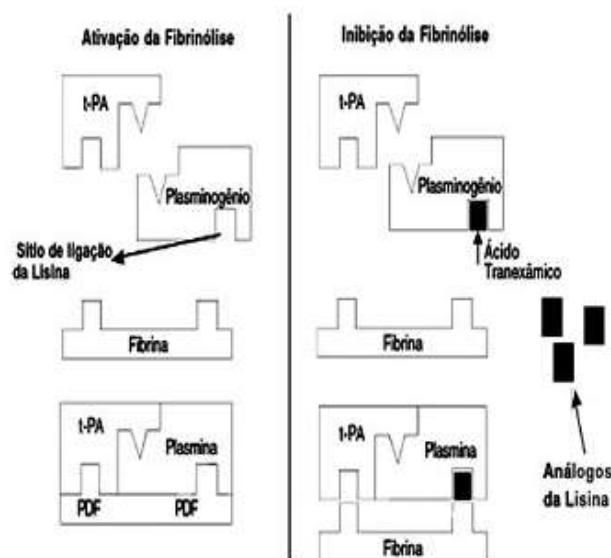


Figura 10. Representação esquemática da ação antifibrinolítica do ácido tranexâmico [63]

2. Ácido Tranexâmico no Tratamento de Melasma

2.1. Melasma

O melasma é uma condição da pele caracterizada por manchas e sinais, normalmente localizadas na face, mais escuras do que o tom natural da pele. Aparecem mais especificamente nas bochechas, testa, queixo e acima dos lábios (figura 11), podendo também desenvolver-se nos braços e pescoço. Sendo mais comum nas mulheres, especialmente de tom de pele mais escuro, é frequente também o seu aparecimento associado à gravidez. [64]

As manchas hiperpigmentadas podem desaparecer sozinhas ou permanecer por vários anos. De qualquer forma, não causam comichão nem dor. Embora não comportem um risco de saúde ou motivo para alarme, representam uma preocupação cosmética considerável para

quem sofre desta condição, afetando a sua auto-estima e, portanto, qualidade de vida em geral. [64]



Figura 11. Apresentação física do melasma [64]

2.2. Patofisiologia e Causas do Melasma

O mecanismo pelo qual as manchas escuras se desenvolvem não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que as células que dão cor à pele, ou melanócitos, estão sobreativas em pessoas com melasma. Ainda que não se saiba o porquê, são conhecidos os fatores que desencadeiam a sobreativação dos melanócitos. [64]

A exposição solar resulta em aumento da produção de melanina pela pele humana, e isto parece explicar o porquê de ser mais comum o desenvolvimento de melasma nas áreas expostas à radiação UV como a face, o pescoço e os braços. Já em camas de bronzeamento, onde se produzem raios UV mais fortes, promove-se a formação de pigmento, que nem sempre aparece uniforme e pode deixar marcas de melasma. O aumento dos níveis hormonais de estrogénio e progesterona, durante a gravidez ou graças a métodos contraceptivos, e de cortisol, em caso de *stress*, podem desencadear melasma. Além destes fatores, também distúrbios da tiróide afetam a produção hormonal e podem ser responsáveis por desencadear alterações na pele. [64]

A predisposição familiar para o desenvolvimento desta condição da pele está reportada, mas não está descrito um padrão Mendeliano causador. De todos os *triggers*, a exposição solar é o mais importante. [64]

2.3. Tratamento Convencional do Melasma

A primeira linha de tratamento inclui, por norma, o uso de agentes tópicos aclareantes com composição baseada em hidroquinona, ácido azelaico, mequinol, retinoides e combinações dos anteriores. Tratamentos de segunda linha passam por esfoliação química e terapia laser.

Em geral, também se recorre à estrita proteção contra a luz solar. No entanto, mesmo em combinação, estes tratamentos são, muitas vezes, insuficientes, daí a procura e o interesse em terapias inovadoras. Nos últimos anos, tem vindo a aumentar o interesse pelo ácido tranexâmico, seja na sua forma intradérmica, como tópica, assim como, mais recentemente, pelos resultados positivos da formulação oral do mesmo. [65]

2.4. Papel do Ácido Tranexâmico na Fisiologia da Pele

O AT é considerado um agente antifibrinolítico pela sua ação inibidora sobre o ativador do plasminogénio, que levaria à formação de plasmina no sistema hemostático, tal como descrito anteriormente. [65]

Acontece que o plasminogénio está presente nas células basais da derme e a plasmina, que deste derivaria, é responsável por ativar a secreção de precursores da fosfolipase A2. Esta substância atua na produção de ácido araquidónico e induz a libertação do fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), sendo este último um potente fator de crescimento para os melanócitos. Além disto, o ácido araquidónico é também precursor de fatores melanogénicos, como prostaglandinas e leucotrienos. As prostaglandinas estimulam a tirosinase, enzima essencial na melanogénese e no escurecimento enzimático. O ativador de plasminogénio é gerado por queratinócitos e aumenta a atividade dos melanócitos *in vitro*. Portanto, o bloqueio deste componente da fibrinólise parece ser razão pela qual o AT reduz a hiperpigmentação. [65]

2.5. Ácido Tranexâmico Tópico e Intradérmico

Antes de mais, utiliza-se o *Melasma Area and Severity Index* (MASI) como escala para calcular a área de envolvimento, de 0 a 6, e a intensidade e homogeneidade da pigmentação, de 0 a 4, do melasma. [66]

Em 5 de 6 estudos em que se avaliou a eficácia do AT tópico, com n= 13-50, verificaram-se diferenças significativas de score MASI antes e depois do tratamento. Foram utilizadas posologias e dosagens variáveis de AT nas formulações, tais como 3% de AT em creme durante 12 semanas, 5% de AT em gel durante 12 semanas, 3% de TA em solução durante 12 semanas, 5% de AT lipossomal durante 12 semanas. Num estudo de revisão com o propósito de averiguar a efetividade do AT em aclarar as manchas e diminuir a score de MASI, não se destacaram diferenças consideráveis quando comparado a uma formulação tópica de hidroquinona, a uma combinação tópica de hidroquinona e dexametasona e a injeções intradérmicas de AT. [65,67,68]

De modo a determinar qual o melhor entre tratamento tópico e intradérmico de AT, um estudo avaliou 18 mulheres às quais foi administrado diariamente AT tópico ou injeções semanais de AT intradérmico. Apesar da melhoria subjetiva ter sido maior no grupo do AT intradérmico, a melhoria objetiva não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Assim, seria necessária investigação clínica mais robusta para perceber os resultados do uso de AT tópico e relativamente a outros agentes já utilizados. [65,68]

Quanto à administração de AT intradérmico, foram acompanhadas 100 mulheres, às quais foram administradas microinjeções de TA semanalmente, durante 12 semanas. Após 8 e 12 semanas, a score MASI foi diminuída. [69] À semelhança destes, também Elfar e El-Maghraby seguiram 60 mulheres, que recebiam injeções intradérmicas de TA semanalmente, ou creme de silamarina ou esfoliações com ácido glicólico. Todos os grupos sofreram melhoria de score MASI, mas o grupo do AT intradérmico foi o que apresentou resultados menos satisfatórios. [70] Mais recentemente, Saki et al comparou o uso de hidroquinona tópica com AT intradérmico através de um estudo randomizado a 37 utentes, de testagem em cada lado da face. Cada lado da face foi então sujeito a tratamento com injeções mensais de AT intradérmico ou hidroquinona tópica todas as noites, durante 3 meses. Após 4 semanas de tratamento, o AT demonstrou efeitos superiores, mas após 20 semanas as diferenças entre ambos não foram significativas. [71]

Perante este quadro, é possível perceber que, ainda que não haja informação científica suficiente para tirar conclusões consolidadas, o uso de AT tópico, bem como intradérmico, não representam soluções revolucionárias para tratar o melasma.

2.6. Ácido Tranexâmico Oral

Por sua vez, o AT na sua formulação oral tem vindo a revelar-se uma opção terapêutica promissora no tratamento de melasma. Foram realizados 9 estudos entre os anos de 2011 a 2016, sendo que nenhum deles incluiu grupos placebo, ainda que a melhoria graças ao uso de AT oral tenha sido reportada com base na avaliação dos próprios pacientes e na melhoria da score MASI. Desde 2016, realizaram-se 3 ensaios clínicos. O primeiro, sem grupo placebo, revelou um aumento em 69% do score MASI após administração de AT oral. Porém, 72% voltaram a apresentar hiperpigmentação 2 meses após terminarem o tratamento com AT oral, mesmo continuando a utilizar produtos dermocosméticos de aclareamento. [72] Del Rosario et al realizou também um ensaio clínico controlado com placebo, onde se demonstrou melhoria do score MASI após 3 meses de administração de AT oral (49%), comparativamente ao grupo placebo (18%). Mas, mais uma vez, o avanço foi perdido após descontinuação do tratamento para apenas uso diário de protetor solar, naqueles com melasma severo. Colferai

et al conduziu um ensaio clínico controlado por placebo no qual se concluiu uma melhoria de 50% em 12 semanas em comparação a apenas 5.9% de melhoria no grupo placebo. [73]

2.7. Considerações Finais

Face a este panorama, é notável a necessidade de orquestrar ensaios clínicos mais rigorosos para que a informação científica seja mais robusta. Futuramente deve ser avaliada a forma mais eficaz de manter os benefícios da terapia oral. De facto, o uso de AT oral parece ter efeitos positivos no tratamento de melasma, mas em quase todos ocorreu recorrência da hiperpigmentação após cessação do tratamento. Por esta razão, é fundamental clarificar a relação risco-benefício do uso continuado desta substância. De modo geral, o AT oral é bem tolerado entre utentes, sendo que o efeito secundário mais comum se prende com sintomas gastrointestinais. Efeitos adversos mais graves, como trombose venosa, necrose aguda renal, miocardite e embolia pulmonar foram considerados raros. Ainda assim, deve manter-se uma monitorização adicional nos pacientes que realizem terapia com AT oral no sentido de avaliar o risco de formação de coágulos através da história clínica e análises laboratoriais de cada indivíduo. [65]

Apesar da grande evolução dos tratamentos dermocosméticos nos últimos anos, o tratamento de melasmas continua a ser um desafio. O AT tópico e intradérmico não é a solução mais eficaz, mas na sua forma oral, o AT tem vindo a mostrar-se uma opção promissora. Provavelmente, pela complexidade desta condição de pele, terá que ser associado a outras formas de tratamento, como terapia laser. [65]

2.8. Caso Prático

Durante o meu estágio curricular na Farmácia Avenida, e que transponho para o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, é frequente o aconselhamento direccionado para os transtornos menores da pele, como manchas, sinais, alergias e irritações, assim como outras condições que requerem mais atenção, como pele atópica e psoríase. Quando fui confrontada com a prescrição médica apresentada na figura 12, e com uma utente preocupada com o facto de não ter nenhum problema de coagulação, percebi a necessidade da contínua formação, por se tratar de uma terapia tão recente e em uso *off-label*.

Neste caso, foi prescrito ao utente o uso de AT oral na dosagem 500 mg, em combinação com agentes aclarantes e despigmentantes, assim como protetor solar diariamente.

		Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1	Ácido tranexâmico, 500 mg. Comprimido revestido por película, Blister - 30 unidade(s) 1 cp a noite durante 4 meses (TRATA AS MANCHAS)		2022-10-17	Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € 5,34, a não ser que opte por um medicamento mais caro.
2	Endocare Renewal serum 0.2% a noite na face (ALTERNA COM O SERUM DE EUCERIN)	1	2022-10-17	
3	Eucerin Anti Pigment Serum Dual a noite na face toda (ALTERNA COM ENDOCARE)	1	2022-10-17	
4	LA Roche Possay Vitamina C ampola de manhã na face toda (ACLARA AS MANCHAS)	1	2022-10-17	
5	ISDIN 50+ active unify com/sem cor na face de manhã e ao meio dia	1	2022-10-17	
6	Anacaps Reactiv cps DUCRAY 1 cp de manhã durante 3 meses (QUEDA DE ABELOS)	1	2022-10-17	

Figura 12. Prescrição médica relativa ao uso *off-label* do AT

Conclusão Global

A unidade curricular de Estágio Curricular assume grande importância na formação académica de um futuro Farmacêutico, uma vez que é através desta que, ainda como estudantes, temos a oportunidade de consolidar todo o conhecimento adquirido até então.

Como profissional de saúde e como pessoa, o farmacêutico nunca irá deixar de estudar e de aprender, mas durante os meus estágios, tive a oportunidade de contactar com utentes de todas as gerações, com níveis de literacia diferentes, e, acima de tudo, com necessidades diferentes. Gerir expectativas dos indivíduos, fazer a gestão emocional e de conflito, enquanto se realiza a intervenção farmacêutica, é, sem dúvida, um desafio. Contudo, é um desafio que vale a pena, e que, após este período, me realiza a nível profissional.

O desenvolvimento de atividades na farmácia e no hospital permitiram-me acrescentar valor à dinâmica interna de ambas as equipas, e obrigaram-me a olhar de uma forma mais crítica para as tarefas rotineiras, onde há sempre espaço a melhorar. Os projetos científicos vieram comprovar a retórica de que a sabedoria nunca é demais, especialmente, numa área onde a evolução é constante e imperativa.

Desta forma, encaro esta etapa formativa como uma experiência enriquecedora e com a esperança e positividade de que serei melhor Farmacêutica graças à mesma.

Referências Bibliográficas

- [1] Prevent mosquito bites. (2022, Julho 11). Consultado a 16 de agosto de 2022 em <https://www.cdc.gov/mosquitoes/mosquito-bites/prevent-mosquito-bites.html>
- [2] Picadas de insetos: O que fazer: Hospital da luz. (n.d.). Consultado a 16 de agosto em 2022 de <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/picadas-insetos-que-fazer>
- [3] Sociedade Europeia de Cardiologia, E. (2021). SPC – Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Consultado a 10 de setembro de 2022 em <https://spc.pt/wp-content/uploads/2022/04/Pockets-Prevencao-DCV-Versao-definitiva-3.pdf>
- [4] Prevenção e Higiene Oral. (n.d.). Consultado a 28 de setembro de 2022 em <https://www.ond.pt/publico/prevencao-higiene-oral/>
- [5] Higiene oral em Adultos: Hospital da luz. (n.d.). Consultado a 28 de setembro de 2022 em <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/higiene-oral-adultos-boas-praticas>
- [6] Lusa. (2022, Setembro 21). Doenças Não transmissíveis superam as infecciosas e são as que mais matam. Consultado a 7 de outubro de 2022 em <https://www.publico.pt/2022/09/21/ciencia/noticia/doencas-nao-transmissiveis-superam-infecciosas-sao-matam-2021307>
- [7] ODS • objetivos Desenvolvimento Sustentável • BCSD Portugal. (n.d.). Consultado a 7 de outubro de 2022 em <https://ods.pt/>
- [8] INFARMED. (2018). Resumo das Características do Medicamento: Ceclor. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [9] INFARMED. (2018). Resumo das Características do Medicamento: Clamoxyl. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [10] INFARMED. (2022). Resumo das Características do Medicamento: Clavamox 125 e 150. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [11] INFARMED. (2022). Resumo das Características do Medicamento: Clavamox 400. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [12] INFARMED. (2019). Resumo das Características do Medicamento: Clavamox ES. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [13] INFARMED. (2018). Resumo das Características do Medicamento: Klacid Pediátrico. Consultado a 24 de agosto de 2022

- [14] INFARMED. (2012). Resumo das Características do Medicamento: Tricef. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [15] INFARMED. (2012). Resumo das Características do Medicamento: Zipos. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [16] INFARMED. (2015). Resumo das Características do Medicamento: Zoref. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [17] INFARMED. (2019). Resumo das Características do Medicamento: Zithromax. Consultado a 24 de agosto de 2022
- [18] Health Care Systems - four basic models. (n.d.). Consultado a 3 de março de 2022 em https://www.pnhp.org/single_payer_resources/health_care_systems_four_basic_models.php
- [19] Negoziazione e Rimborsabilità. (n.d.). Consultado a 10 de março de 2022 em <https://www.aifa.gov.it/negoziazione-e-rimborsabilit%C3%A0>
- [20] Note AIFA. (n.d.). Consultado a 10 de março de 2022 de <https://www.aifa.gov.it/note-aifa>
- [21] Farmaci Antibiotici. (n.d.). Consultado a 15 de março de 2022 em <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-antibiotici>
- [22] L'uso degli antibiotici in Italia - rapporto nazionale anno 2020. (n.d.). Consultado a 16 de março de 2022 em <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2020>
- [23] Autore/Autori: Gagliotti C Buttazzi R. (n.d.). Sorveglianza dell'Antibioticoresistenza e Uso di Antibiotici Sistemici in Emilia-Romagna. rapporto 2020. Consultado a 9 de março de 2022 em <https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/antibioticoresistenza-rapporto-rer-2020>
- [24] (n.d.). Consultado a 25 de outubro de 2022 em https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias9.htm
- [25] Krueger, J., Frank, M., Wisor, J., & Roy, S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an Enigma. Consultado a 25 de outubro de 2022 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769986/>
- [26] How sleep works: Understanding the science of sleep. (2022). Consultado a 25 de outubro de 2022 em <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works>

- [27] Personalizados, A. (2021). O papel do Ciclo Circadiano na homeostase da microbiota intestinal. Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://activepharmaceutica.com.br/blog/o-papel-do-ciclo-circadiano-na-homeostase-da-microbiota-intestinal>
- [28] How sleep works: Understanding the science of sleep. (2022). Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works>
- [29] Alóe, F., Azevedo, A., & Hasan, R. (2005). Mecanismos do Ciclo Sono-Vigília. . Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/B7HS9XTyWBpjhWsfBL6JTqn/>
- [30] Schwab, R. (2022). Insônia e sonolência excessiva durante O dia (eds) - distúrbios cerebrais, Da Medula Espinal e Dos nervos. Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/dist%C3%BArbios-do-sono/ins%C3%B4nia-e-sono%C3%A2ncia-excessiva-durante-o-dia-eds>
- [31] Key sleep disorders - sleep and sleep disorders. (2022). Consultado a 27 de outubro de 2022 em https://www.cdc.gov/sleep/about_sleep/key_disorders.html
- [32] Insomnia. (2022). Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.sleepfoundation.org/insomnia>
- [33] 11 remédios para dormir: Naturais e de Farmácia. (2022). Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.tuasaude.com/remedios-para-ajudar-a-dormir/>
- [34] Buysse, D. (2013). Insomnia. Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632369/>
- [35] INFARMED. (2011). Resumo das Características do Medicamento: Dormidina®. Consultado a 28 de outubro de 2022
- [36] INFARMED. (2022). Resumo das Características do Medicamento: Flurazepam. Consultado a 28 de outubro de 2022
- [37] INFARMED. (2019). Resumo das Características do Medicamento: Zolpidem. Consultado a 28 de outubro de 2022
- [38] INFARMED. (2022). Resumo das Características do Medicamento: Triticum. Consultado a 28 de outubro de 2022
- [39] Costa, F. (2016). Trazodona: Para que serve, Como Tomar e Efeitos colaterais. Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.tuasaude.com/trazodona/>

- [40] INFARMED (2017). Utilização de Benzodiazepinas e análogos. Consultado a 23 de outubro de 2022 em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adbf100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f>
- [41] EMA (2022). Summary of Product Characteristics: Quviviq. Consultado a 27 de outubro de 2022 em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq>
- [42] Markham, A. (2022). Daridorexant: First approval. Consultado a 21 de outubro de 2022 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9042981/>
- [43] Muehlan C;Heuberger J;Juif PE;Croft M;van Gerven J;Dingemanse J;. (n.d.). Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: Integration of a Microtracer in a first-in-human study. Consultado a 21 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446069/>
- [44] Muehlan C;Brooks S;Zuiker R;van Gerven J;Dingemanse J;. (n.d.). Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration. Consultado a 21 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221502/>
- [45] Boof ML;Dingemanse J;Lederer K;Fietze I;Ufer M;. (n.d.). Effect of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant on nighttime respiratory function and sleep in patients with mild and moderate obstructive sleep apnea. Consultado a 21 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305817/>
- [46] Boof ML;Dingemanse J;Brunke M;Esselmann A;Heymer P;Kestermann O;Lederer K;Fietze I;Ufer M;. (n.d.). Effect of the novel dual orexin receptor antagonist daridorexant on night-time respiratory function and sleep in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Consultado a 21 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417730/>
- [47] Schilling U;Henrich A;Muehlan C;Krause A;Dingemanse J;Ufer M;. (n.d.). Impact of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, on cardiac repolarization following bedtime dosing: Results from a thorough QT study using concentration-QT analysis. Consultado a 21 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331678/>
- [48] Idorsia Pharmaceuticals US Inc. QUVIVIQ (n.d.). (daridorexant) tablets, for oral use, [controlled substance schedule pending] US prescribing information. Consultado a 21 de outubro de 2022 https://www.idorsia.us/documents/us/label/Quviviq_PI.pdf. Accessed 14 Feb 2022

- [49] Muehlan C;Fischer H;Zimmer D;Aissaoui H;Grimont J;Boss C;Croft M;van Gerven J;Krähenbühl S;Dingemanse J;. (n.d.). Metabolism of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468, based on Microtracer/ Accelerator Mass Spectrometry. Consultado a 28 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30727881/>
- [50] J;, B. (n.d.). Pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, are not affected by renal impairment. Consultado a 28 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121345/>
- [51] Géhin, M., Wierdak, J., Sabattini, G., Sidharta, P., & Dingemanse, J. (1970, January). Effect of gastric pH and of a moderate CYP3A4 inducer on the pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist: Semantic scholar. Consultado a 28 de outubro de 2022 <https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-gastric-pH-and-of-a-moderate-CYP3A4-on-of-G%C3%A9hin-Wierdak/745c05195f66e3131db05246d85e008332c56d88>
- [52] J;, B. (n.d.). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, and citalopram in healthy subjects. Consultado a 28 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098518/>
- [53] Zenklusen I;Muehlan C;Ulc I;Liška J;Dingemanse J;. (n.d.). The dual orexin receptor antagonist Daridorexant does not affect the pharmacokinetics of the BCRP substrate rosuvastatin. Consultado a 28 de outubro de 2022 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603512/>
- [54] INFARMED. (2022). Resumo das Características do Medicamento: Daridorexant. Consultado a 28 de outubro de 2022
- [55] Quviviq™ (daridorexant) | what is QUVIVIQ? (n.d.). Consultado a 22 de outubro de 2022 <https://www.quviviq.com/>
- [56] Highlights of prescribing information depressants. for patients taking ... (n.d.). Consultado a 22 de outubro de 2022 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214985s000lbl.pdf
- [57] Nemorexant. (n.d.). Consultado a 22 de outubro de 2022 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nemorexant#section=Structures>
- [58] INFARMED. (2021). Resumo das Características do Medicamento: Tafixyl. Consultado a 1 de novembro de 2022.
- [59] Oral tranexamic acid for the treatment of Melasma: A case series and novel dosing regimen - jddonline - journal of drugs in dermatology. (2001, November). Consultado a 1 de novembro de 2022 <https://jddonline.com/articles/oral-tranexamic-acid-for-the-treatment-of-melasma-a-case-series-and-novel-dosing-regimen-S1545961622P0393X/>

- [60] Tranexamic acid. (n.d.). Consultado a 1 de novembro de 2022 em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5526#section=Drug-and-Medication-Information>
- [61] Coagulação, anticoagulação e fibrinólise. (n.d.). Consultado a 2 de novembro de 2022 em <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/coagulacao-fibrinolise>
- [62] Estudos da Coagulação: Concise medical knowledge. (2022, Maio). Consultado a 2 de novembro de 2022 em <https://www.lecturio.com/pt/concepts/estudos-da-coagulacao/>
- [63] Marcos. (2019, Julho). Ácido TRANEXÂMICO. Consultado a 2 de novembro de 2022 em <https://www.farmaciaeficacia.com.br/profissionais/?p=466>
- [64] Melasma: Overview. (n.d.). Consultado a 2 de novembro de 2022 em <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/melasma-overview>
- [65] Wang, J., Jhawar, N., & Saedi, N. (2019, Agosto). Tranexamic acid for Melasma: Evaluating the various formulations. Consultado a 4 de novembro de 2022 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6715124/>
- [66] Majid, I., Haq, I., Imran, S., Keen, A., Aziz, K., & Arif, T. (2016). Proposing Melasma severity index: A new, more practical, office-based scoring system for assessing the severity of Melasma. Consultado a 4 de novembro de 2022 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763693/>
- [67] AH;, T. (n.d.). Tranexamic acid in treatment of Melasma: A comprehensive review of clinical studies. Consultado a 4 de novembro de 2022 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133910/>
- [68] Steiner, D., Feola, C., Bialeski, N., Silva, F., Antiori, A., Addor, F., & Folino, B. (1970, January 01). Estudo de Avaliação da Eficácia do ácido Tranexâmico Tópico e injetável no tratamento do Melasma. Consultado a 4 de novembro de 2022 em <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/39/en-US/estudo-de-avaliacao-da-eficacia-do-acido-tranexamico-topico-e-injetavel-no-tratamento-do-melasma>
- [69] Lee JH;Park JG;Lim SH;Kim JY;Ahn KY;Kim MY;Park YM;. (n.d.). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of Melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. Consultado a 5 de novembro de 2022 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16706756/>

[70] Elfar, N., & El-Maghraby, G. (1970, January 01). Efficacy of intradermal injection of tranexamic acid, topical silymarin and glycolic acid peeling in treatment of Melasma: A comparative study: Semantic scholar. Consultado a 5 de novembro de 2022 em <https://www.semanticscholar.org/paper/Efficacy-of-Intradermal-Injection-of-Tranexamic-and-Elfar-El-Maghraby/02e67256e12b5cd43d9fbfc6e0259203d88db235>

[71] A;, S. (n.d.). Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating Melasma: A split-face controlled trial. Consultado a 5 de novembro de 2022 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027510/>

[72] BK;, T. (n.d.). Oral tranexamic acid lightens refractory Melasma. Consultado a 5 de novembro de 2022 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173008/>

[73] Del Rosario E;Florez-Pollack S;Zapata L;Hernandez K;Tovar-Garza A;Rodrigues M;Hynan LS;Pandya AG;. (n.d.). Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe Melasma. Consultado a 5 de novembro de 2022 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28987494/>

Anexo I – Conteúdo Gráfico da publicação Dia Mundial do Mosquito [1,2]

20 de agosto de 2022

Dia Mundial do Mosquito



Dia Mundial do Mosquito

Cuidados e Tratamento Sintomático

- Evitar coçar a zona afetada.
- Aplicar frio por curtos períodos, de modo a diminuir a temperatura e o inchaço.
- Aplicar pomada antialérgica ou loção calmante para aliviar a comichão.
- Em caso de dor, tomar um analgésico como o paracetamol.

Dia Mundial do Mosquito

Prevenção de picadas

- Utilizar repelente de insetos, principalmente ao amanhecer e anoitecer.
- Manter janelas fechadas e luzes apagadas ou colocar redes protetoras nas janelas.
- Evitar estar ao ar livre ao amanhecer e anoitecer.
- Manter alimentos e bebidas cobertos e despejar o lixo doméstico com frequência.
- Proteger zonas do corpo expostas com peças de vestuário como camisolas de manga comprida e calças.

Dia Mundial do Mosquito

O que pode encontrar na Farmácia Avenida



Dia Mundial do Mosquito

Procure aconselhamento médico em caso de

- Febre.
- Tonturas ou desmaios.
- Vômitos ou náuseas.
- Dificuldade em respirar.
- História de alergias ou inchaço na zona das pálpebras, mãos, pés, orelhas e boca.
- Área de reação aumentar e sintomas não desaparecerem em poucos dias.

Mafalda Costa
Estagiária Ciências Farmacêuticas



Anexo II – Conteúdo Gráfico da publicação da Medição de níveis de Colesterol Total e Triglicerídeos [3]



farmacia_avenida_guimaraes Na Farmácia Avenida pode realizar a medição dos níveis de colesterol total e triglicerídeos, sem marcação! Lembrar apenas de que o teste de Triglicerídeos exige um jejum de 12h, evitando a prática de exercício físico violento, ingestão de calorias em excesso e álcool, nas 24h que antecedem o teste.

Os níveis de Colesterol e Triglicerídeos são importantes como medida de controlo e identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular. O teste é realizado através de uma pequena amostra de sangue retirada do dedo, na qual é medido o Colesterol e os Triglicerídeos (mg/dl) com o auxílio de um aparelho.

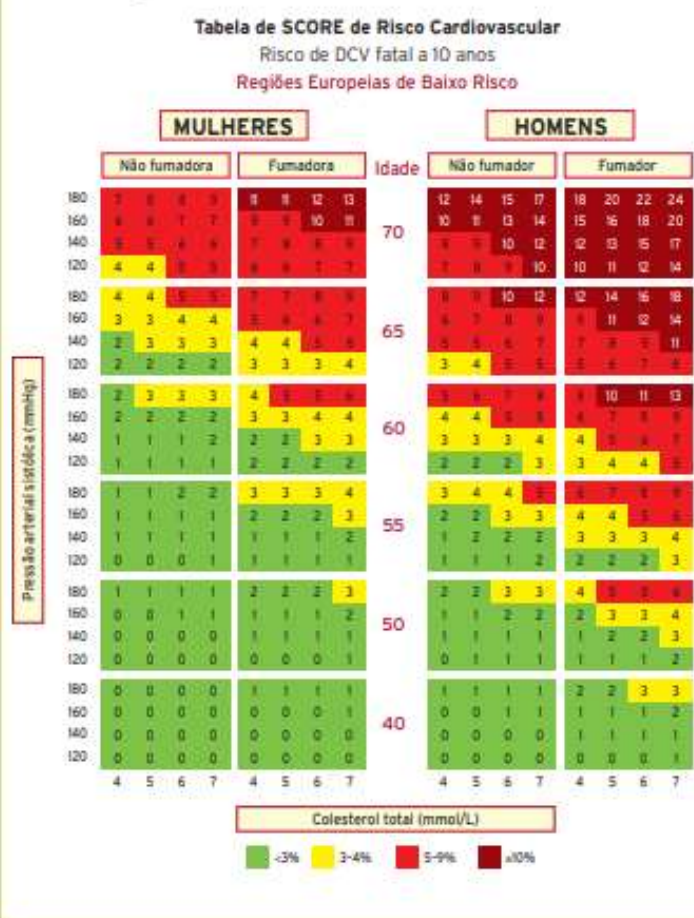
Valores de Referência Colesterol Total <190 mg/dL
Valores de Referência Triglicerídeos <150 mg/dL

Anexo III – Conteúdo Gráfico da publicação do Mês da Higiene Oral [4,5]



Anexo IV – Material de apoio ao aconselhamento para a prevenção de evento cardiovascular [3]

Figura 2 Tabela de SCORE para as populações europeias com baixo risco de doença cardiovascular.



Alvos e objetivos	
Tabagismo	Interdição ao tabagismo sob qualquer forma.
Dieta	Reduzir a gordura saturada com um foco nos produtos integrais, nos vegetais, na fruta e no peixe.
Atividade física	Pelo menos 150 minutos por semana de AF aeróbica moderada (30 minutos durante 5 dias/semana) ou 75 minutos por semana de AF aeróbica intensa (15 minutos durante 5 dias/semana) ou uma combinação de ambas.
Peso corporal	IMC 20-25 kg/m ² . Perímetro da cintura < 94 cm (homens) ou < 80 cm (mulheres).
Pressão arterial	< 140/90 mmHg
Lípidos^a	
LDL é o alvo primário	Risco muito elevado: < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) ou uma redução de pelo menos 50% se o valor basal se situar entre 1,8 e 3,5 mmol/L (70 e 135 mg/dL) ^d Risco elevado: < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ou uma redução de pelo menos 50% se o valor basal se situar entre 2,6 e 5,2 mmol/L (100 e 200 mg/dL) Risco baixo a moderado: < 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)
C-HDL	Sem alvo mas os valores > 1,0 mmol/L (> 40 mg/dL) nos homens e > 1,2 mmol/L (> 45 mg/dL) nas mulheres indicam um risco inferior
Triglicéridos	Sem alvo mas os valores > 1,7 mmol/L (< 150 mg/dL) indicam um risco inferior e valores mais elevados indicam a necessidade de procurar outros fatores de risco
Diabetes	HbA1C < 7% (< 53 mmol/mol)

AE = atividade física; C-HDL = colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HbA1C = hemoglobina glicada

Anexo V – Guia para a Reconstituição de Pós e Granulados para Soluções ou Suspensões Orais [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]

Guia para Reconstituição de Pós e Granulados para Soluções ou Suspensões Orais			
Medicamento		Instruções para Reconstituição	Conservação após Reconstituição e Prazo de Validade
Ceclor® 250 mg/5 mL * Ceclor® 375 mg/5 mL *		1. Agitar vigorosamente o frasco até que o pó do fundo seja ressuscitado. 2. Retirar a tampa e encaixar o bico adaptador no frasco. Pressione para ajustar. 3. Colocar a seringa doseadora e virar o frasco ao contrário. 4. Puxar o êmbolo da seringa até à quantidade desejada. Administrar.	Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade. Conservar no frigorífico 2°C-8°C. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Utilizar no prazo de 14 dias.
		1. Verificar se o selo da tampa está intacto antes de usar. 2. Inverter e agitar o frasco para soltar o pó. 3. Encher o frasco com água até um pouco abaixo da marca no rótulo do frasco. 4. Inverter e agitar bem, depois completar com água até à marca. 5. Inverter e agitar outra vez.	Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Utilizar no prazo de 14 dias.
Clamoxyl® 250 mg/5mL Clamoxyl® 500 mg/5mL		1. Agitar o frasco até soltar bem o pó do fundo. 2. Juntar 4 ou 5 colheres-medida de água, rolar e agitar até obter uma suspensão uniforme. 3. Juntar mais água até à marca 100 mL. 4. Agitar novamente.	Manter no frasco rolhado. Conservar no frigorífico 2 °C-8 °C. 125,250, DT400 Utilizar no prazo de até 7 dias. ES Utilizar no prazo de até 10 dias Não congelar.
Clavamox® 125 Clavamox® 250 Clavamox® DT400 Clavamox® ES		1. Adicionar água até ao traço indicado no rótulo. 2. Agitar vigorosamente até homogeneizar. 3. Completar com água até ao traço para obter 100 mL de suspensão.	Manter o frasco bem rolhado. Não necessita refrigeração. Validade de 2 semanas.
Klacid® Pediátrico 50mg/mL		1. Agitar o pó no frasco até ficar solto. 2. Juntar 4 colheres-medida de água. 3. Rolhar e agitar fortemente. 4. Acrescentar mais água até atingir a marca. 5. Agitar até obter uma suspensão uniforme.	Conservar a temperatura inferior a 30°C. Utilizar no prazo de 14 dias.
Tricel® 20mg/mL		1. Agitar o frasco para soltar o granulado. Retirar a tampa e a membrana selada pelo calor. Se esta última estiver danificada ou não existir, o produto deve ser devolvido ao farmacêutico. 2. Adicionar a quantidade total de água ao frasco. Voltar a colocar a tampa. 3. Inverter o frasco e agitar vigorosamente (durante pelo menos 15 segundos). 4. Colocar o frasco na posição vertical e continuar a agitar vigorosamente.	Conservar imediatamente no frigorífico (2 °C-8 °C). Validade de 10 dias no frigorífico (2 °C-8 °C). A suspensão reconstituída deve permanecer em repouso durante pelo menos uma hora antes de tomar a primeira dose.
Zipos® 250mg/5mL Zorel® 250mg/5mL		1. Agitar o frasco para desprender o pó. 2. Para o frasco de 600 mg, adicionar 9 ml de água; para o de 900 mg, adicionar 12 ml de água; para o de 1200 mg, adicionar 15 ml de água; para o frasco de 1500 mg, adicionar 19 ml de água. 3. Agitar bem. Agitar sempre antes de utilizar.	Conservar o pó e a suspensão reconstituída a uma temperatura inferior a 30° C. Validade de 3 dias para o medicamento reconstituído.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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