

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Camila João Abreu Henriques

2021-2022

M

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

Relatório de Estágio Curricular

Camila João Abreu Henriques

Farmácia Cameira

fevereiro a maio de 2022

Grupo Trofa Saúde - Hospital Privado de Gaia

julho a agosto de 2022

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

Orientador: Professora Dr.^a Manuela Morato

Monitor Farmácia comunitária: Dr.^a Vânia Dantas

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.^a Patrícia André Simões de Moura

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de dezembro de 2022

Camila João Abreu Henriques

AGRADECIMENTOS

À Comissão de Estágios e à Professora Dr.^a Manuela Morato pelo acompanhamento.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por querer sempre mais.

À Dr.^a Nádia e ao Hospital Privado de Gaia pela experiência.

À equipa da Farmácia Cameira pela aprendizagem.

À minha família pelo apoio.

À minha Tuna pelas memórias.

À Ana Júlia e à Bruna pelos serões.

À Mari, à Xana, à Augusto e à Barcelos pelos 5 anos.

À Joana por tudo o resto.

Obrigada.

RESUMO

O meu percurso académico termina com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária e hospitalar de forma a aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado integrado em ciências farmacêuticas como um primeiro contacto do estudante no contexto profissional. O estágio em farmácia comunitária tomou lugar na Farmácia Cameira e teve a duração de quatro meses, entre fevereiro e maio de 2022, enquanto o estágio em farmácia hospitalar ocorreu no Hospital Privado de Gaia – Grupo Trofa Saúde com início em julho e término em 31 de agosto de 2022.

A primeira parte deste relatório divide-se em secções A e B, a primeira é referente ao estágio em farmácia comunitária e a última relativa ao estágio hospitalar. Em cada uma das secções é feita uma breve contextualização do estágio correspondente e a descrição de várias atividades onde são respondidas questões que surgiram em experiências do dia-a-dia nos locais de estágio que traduzem a importância das competências técnico-científicas de um farmacêutico na exercício da sua profissão.

Já em relação à segunda parte, desenvolvo dois projetos no âmbito da farmácia comunitária que se revelaram pertinentes para a comunidade onde estava inserida durante o meu período de estágio. O primeiro tema foi realizado através de uma formação interna para os colaboradores da farmácia e explora as várias insulinas presentes no local, as diferenças entre elas e os cuidados inerentes à sua administração. No formato de panfleto informativo, o meu último projeto retrata quatro dos suplementos mais utilizados no tratamento da insónia e procura descrever os seus mecanismos de ação e aplicabilidade, aliado a práticas de boa higiene do sono numa sociedade profundamente ativa.

ÍNDICE GERAL

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	III
AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	V
ÍNDICE GERAL	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ÍNDICE DE ANEXOS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR	1
Secção A – Farmácia comunitária	1
1 – Contextualização do estágio curricular	1
2 – Cronograma de atividades e respetiva explicação	2
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Secção B – Farmácia hospitalar	9
1 – Contextualização do estágio curricular	9
2 – Cronograma de atividades e respetiva explicação	10
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas	12
PARTE 2. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO	15
1 – Formação Interna: Insulinas. Conceitos básicos e administração	15
1.1 – Introdução	15
1.2 – Fisiopatologia	15
1.2.1 – Diabetes <i>Mellitus</i> do tipo 1	16
1.2.2 – Diabetes <i>Mellitus</i> do tipo 2	17
1.2.3 – Diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes	17
1.3 – Sintomas e complicações	18
1.4 – Terapêutica farmacológica e não farmacológica	19
1.5 – Insulina	20
1.6 – Análogos de insulina	22
1.6.1 – Insulinas de ação rápida.....	22
1.6.2 – Insulinas de ação curta.....	24
1.6.3 – Insulinas de ação intermédia.....	25
1.6.4 – Insulinas de ação prolongada.....	25

1.7 – Reações adversas	28
1.8 – Administração subcutânea	28
1.9 – Conclusão	29
2 – Panfleto informativo: Principal suplementação no tratamento da insónia	30
2.1 – Introdução	30
2.2 – Insónia	31
2.3 – Tratamento não farmacológica	32
2.4 – Tratamento farmacológico.....	33
2.5 – Suplementos alimentares	34
2.5.1 – Melatonina	34
2.5.2 – <i>Valeriana officinalis</i>	36
2.5.3 – <i>Humulus lupulus</i>	37
2.5.4 – <i>Passiflora incarnata</i>	39
2.6 - Conclusão	40
CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiologia de uma pessoa sem Diabetes <i>Mellitus</i>	16
Figura 2 – Fisiologia de uma pessoa com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1	16
Figura 3 – Fisiologia de uma pessoa com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	17
Figura 4 – Comparação entre valores de glucose e insulina num indivíduo saudável durante 24 horas	21
Figura 5 – Representação molecular da proinsulina e insulina humana.....	21
Figura 6 – Perfis de ação de diferentes análogos de insulina, avaliando a concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo	22
Figura 7 – Alterações na insulina dos análogos de ação rápida	24
Figura 8 – Alterações na insulina dos análogos de ação prolongada	27
Figura 9 – Representação das concentrações normais de melatonina durante 24 horas	35
Figura 10 – Representação da síntese de melatonina e a da sua estrutura molecular.....	35
Figura 11 – Estrutura química dos principais constituintes bioativos da valeriana.....	36
Figura 12 – (A) Estrutura molecular da humulona. (B) Estrutura molecular e metabolismo dos flavonoides encontrados na <i>Humulus lupulus</i>	38

Figura 13 – Resultados do teste do labirinto em cruz elevado na avaliação da atividade ansiolítica de um extrato de <i>Passiflora incarnata</i>	40
---	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas no estágio em farmácia hospitalar.....	10
Tabela 3 – Fármacos utilizados na Diabetes <i>Mellitus</i>	20
Tabela 4 – Interações medicamentosas que alteram as necessidades de insulina	28
Tabela 5 – Tratamento farmacológico na insónia	34

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 – Exemplos de publicações nas redes sociais da Farmácia Cameira	53
Anexo 2 – Formações assistidas durante o período de estágio	54
Anexo 3 – Formação interna: Insulinas. Conceitos Básicos e Administração	55
Anexo 4 – Panfleto informativo: Principal suplementação no tratamento da insónia.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AA-NAT – Arilalquilamina N-acetiltransferase

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides

BZD – Benzodiazepinas

CBTI – Terapia cognitivo-comportamental para a insónia

CIDS-3 – Terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono

COX – Cicloxigenase

DCI – Denominação Comum Internacional

DDU – Dose Diária unitária

DM – Diabetes *Mellitus*

DMT1 – Diabetes *Mellitus* tipo 1

DMT2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

EUA – Estados Unidos da América

FC – Farmácia Cameira

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GLP-1 – *Glucagon-like peptide 1*

GTS – Grupo Trofa Saúde

HPG – Hospital Privado de Gaia

IMC – Índice de massa corporal

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

N-BZD – Não-benzodiazepínicos ou fármacos-Z

OMS – Organização Mundial da Saúde

SGLT2 – Transportador do sódio e glucose 2

SI – Sistema informático

PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do estágio curricular

O final do meu percurso académico passou pela realização de um estágio curricular numa farmácia comunitária durante 4 meses de forma a pôr em prática toda a teoria adquirida durante o curso e estabelecer o meu primeiro contacto com a profissão farmacêutica.

Com início a 1 de fevereiro e término a 31 de maio frequentei a Farmácia Cameira (FC), situada na Rua do Heroísmo 90, Bonfim, Porto onde contactei com utentes habituais, idosos e polimedicados que vivem na zona e frequentam a farmácia há muitos anos. Do mesmo modo, devido a localização privilegiada da farmácia perto da estação de Campanhã e do Heroísmo, era habitual o atendimento a turistas e utentes passageiros.

A FC encontra-se funcional todos os dias da semana incluindo fim de semanas e feriados. Nos dias úteis o horário de funcionamento é das 8h30 às 20h00, das 8h30 às 19h00 aos sábados, das 10h00 às 18h00 aos domingos e nos feriados entre as 9h00 às 20h00. O horário acordado com a Diretora Técnica foi das 11h00 às 19h00 com uma hora de almoço, sendo possível ajustes esporádicos previamente comunicados à DT caso fosse necessário desde que fossem cumpridas as 35 horas semanais.

De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007¹, a FC dispõe de, no mínimo, 2 farmacêuticas, a Diretora Técnica e farmacêutica adjunta, estas eram auxiliadas por técnicos devidamente habilitados, uma técnica superior de diagnóstico e terapêutica, uma técnica auxiliar de farmácia e um técnico de farmácia por experiência.

A FC utiliza o Sifarma 2000® e novo Módulo de Atendimento Sifarma® como sistema informático (SI), ambos desenvolvidos e comercializados pela Glintt®. O MA era utilizado aquando do atendimento ao público salvo algumas exceções como vendas suspensas e vendas a crédito, diversamente o Sifarma 2000® era utilizado para as restantes funções.

Relativamente aos serviços disponibilizados pela FC, consta a medição de parâmetros bioquímicos, medição da pressão arterial, balança para determinação do Índice de massa corporal (IMC), realização de testes rápidos de antigénio à COVID-19, consultas de podologia e de nutrição e ainda massagens terapêuticas e de relaxamento.

2 – Cronograma de atividades

No período de estágio, tive a oportunidade de contactar com várias funções relacionadas com a profissão farmacêutica que se encontram descritas cronologicamente na tabela seguinte (Tabela 1).

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	fevereiro	março	abril	maio
Receção e gestão de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento de produtos e controlo de stocks	X	X	X	X
Gestão e regularização de devoluções	X	X	X	X
Controlo dos prazos de validade	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e pressão arterial	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X	X		
Atendimento supervisionado		X		
Atendimento autónomo		X	X	X
Inventário			X	
Redes sociais		X	X	X
Formações assistidas	X	X	X	X
Projetos desenvolvidos			X	X

Durante o primeiro mês, o principal objetivo foi familiarizar-me com a organização dos produtos existentes na farmácia e relacionar as marcas com as substâncias ativas dos diversos medicamentos de forma a facilitar a futura busca dos produtos aquando do atendimento. Para tal, a receção de encomendas foi de maior importância não só para conhecer o armazenamento por prazo de validade dos vários produtos na FC como também para conhecer o SI. Nesta atividade, tive a oportunidade de navegar as várias funcionalidades do SI, nomeadamente, a observação de stocks, prazos de validade e saídas de produtos, aceder à informação científica de cada medicamento e entender a logística de reservas pagas, não pagas, encomendas instantâneas e por via-verde.

Também neste período, aprendi a gerir e regularizar devoluções em casos de fim de prazo de validade dos produtos, erro na encomenda do mesmo ou até em casos de produtos danificados, em que era necessário o contacto prévio ao distribuidor para gerar um número de reclamação e assim ser aceite a troca do produto por outro igual ou por nota de crédito.

No fim de cada mês realizei a lista de controlo de validades onde consta os prazos de validade de medicamentos ou outros produtos que estejam a terminar nos 3 meses posteriores e, assim, verificar se estão corretos para que se possa separá-los para uma prateleira específica de prioridade de venda ou, no caso de medicamento sujeito a receita médica (MSRM), colocar uma indicação sobre o curto prazo de forma a escoá-lo primeiro.

Em relação ao atendimento, iniciei com a observação dos mesmos realizados por qualquer um dos colaboradores da FC, aprendendo a abordagem e o cuidado a ter com os utentes, as funcionalidades presentes no módulo de atendimento e as questões pertinentes em variados casos e, somente no mês de março, comecei a atender no balcão, primeiro com supervisão durante duas semanas, e de seguida, de forma autónoma. Nesta atividade pude recorrer à dispensa de MSRM após a receção e validação de prescrições médicas manuais e eletrónicas materializadas e não materializadas, a verificação da possível presença de interações medicamentos e contraindicações como também a instrução da posologia e modo de administração dos medicamentos. Para além disso, pude prestar o aconselhamento farmacêutico na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos e dispositivos médicos.

Na FC existe a preocupação com o *marketing* como uma maneira de angariar novos clientes e manter os utentes habituais a par das promoções e novidades. Deste modo, a farmácia tinha um contacto exterior para montar e publicar nas suas redes sociais os dados que os colaboradores desenvolviam sobre variados produtos e temáticas. Contribuí para algum do conteúdo publicado no mês de agosto na promoção de produtos potencialmente úteis nos meses de mais calor, nomeadamente protetores solares, repelentes de insetos e de um MNSRM que contém provitamina B₅, normalmente usado na regeneração da pele após queimaduras solares. Para além disso, reuni informação que considerei importante para transmitir ao utente sobre a temática da consulta do viajante, cujas publicações encontram-se inseridas no anexo 1 do presente relatório.

Ao longo do estágio, apesar da disponibilidade de medição de vários parâmetros bioquímicos na FC, destes apenas tive a experiência de medir a pressão arterial a vários utentes.

Por fim, tive a oportunidade de assistir a várias formações tanto no período de estágio como também em horário laboral, estas são referidas mais detalhadamente no anexo 2.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Glipizida vs gliclazida na ocorrência de hipoglicemia

Contextualização: Durante o meu estágio atendi uma utente estrangeira que procurava um medicamento que contém especificamente a substância ativa glipizida que não é comercializada cá em Portugal. Admite urgência em tomar a medicação dado que já não a tomava há algum tempo e ainda iria permanecer no país por mais 2 semanas. Mostrou inclusive um documento que continha informação sobre a dosagem e a posologia do medicamento a que se referia e que devia complementar o seu uso com exercício físico e uma alimentação saudável, o que demonstra que esta medicação já era habitual. A utente refere ainda que já se tinha deslocado até ao hospital onde lhe foi prescrito gliclazida e que tinha experienciado uma sensação de fraqueza e tontura durante o banho, o que a preocupou imenso, uma vez que caso tivesse escorregado poderia ter sofrido um evento potencialmente fatal e, por essa razão, recusava-se a continuar a tomar o novo medicamento. Assim, após este atendimento, tive o interesse de investigar uma razão que possa explicar a diferença na reação da utente em relação a estes medicamentos.

Desenvolvimento: Glipizida constitui um dos princípios ativos de antidiabéticos pertencentes à classe das sulfonilureias de segunda geração e é comumente utilizado no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) em adição à dieta e exercício físico². As sulfonilureias exercem uma ação antidiabética uma vez que provocam o aumento dos níveis de insulina no sangue através da estimulação da exocitose de insulina das células beta do pâncreas³. Mediante a ligação deste fármaco aos recetores de sulfonilureias presentes nas células pancreáticas ocorre o fecho dos canais de potássio (K^+) que origina a despolarização da célula, provocando a abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}). O influxo de iões Ca^{2+} leva à contração de filamentos responsáveis pela secreção de grânulos de insulina, elevado assim os níveis séricos desta hormona³. Para além deste mecanismo de ação principal, estão descritos efeitos extrapancreáticos que contribuem para o efeito hipoglicemiante como a estimulação da gliconeogénese hepática e aumento do número e sensibilidade de recetores de insulina nas células musculares, lipídicas e hepáticas⁴.

As sulfonilureias são normalmente bem toleradas, contudo estão associadas a reações adversas como a hipoglicemia que se pode manifestar na forma de tonturas e numa sensação de fraqueza, contribuindo para a minha suspeita que a utente poderá ter experienciado uma

hipoglicemia associada ao uso de gliclazida que também está inserida nesta classe de medicamentos⁵.

A escolha da sulfonilureia preferencial deve ser aquela que dá resposta às necessidades do utente atingindo a concentração desejada e que apresente a menor duração de ação para evitar a precipitação da hipoglicemia comumente observada nesta classe de medicamentos⁶. Deste modo, comparando as propriedades farmacocinéticas presentes nos resumos das características dos medicamentos de glipizida e gliclazida, observa-se que a glipizida apresenta um tempo de semi-vida de 2 a 5 horas enquanto a gliclazida varia entre 12 e 20 horas, pelo que, poderá ser uma explicação da reação observada à gliclazida em contraste com a habitual glipizida^{5,6}.

Conclusão: Com esta atividade pude concluir que dentro da mesma classe de medicamentos, as propriedades farmacocinéticas dos fármacos são capazes de produzir diferentes respostas nos utentes. Neste caso, a experiência de tonturas reportada pela utente poderá advir de um evento de hipoglicemia associada ao uso de gliclazida uma vez que tem uma duração de ação superior quando comparada com glipizida. Assim, o farmacêutico deve ser capaz de identificar a razão pela resposta ao medicamento para que possa tranquilizar, educar e ajudar o utente.

Atividade 2 – Associação de tramadol e metoclopramida numa receita médica

Contextualização: Durante um atendimento, uma utente veio levantar a medicação presente numa receita médica para a mãe que consiste na prescrição de dois fármacos, tramadol e metoclopramida. A utente referiu que a mãe já tinha tomado o tramadol e receava que esta voltasse a apresentar náuseas e vômitos como tinha anteriormente. Com esta atividade pretendo reforçar os benefícios da associação de metoclopramida ao tramadol e como proceder após a expulsão da medicação através do vômito.

Desenvolvimento: O tramadol faz parte da classe dos opióides e está indicado para dores moderadas e severas refratárias a outros tipos de medicação como anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Este medicamento exerce a sua ação, na sua maioria, através da ligação aos recetores opióides μ (mu) a nível do sistema nervoso central, mas também influencia a inibição da recaptação de neurotransmissores como a noradrenalina e serotonina, contribuindo para a analgesia⁷. Entre os principais efeitos secundários estão

perturbações gastrointestinais nomeadamente náuseas e vômitos que constituem um problema a nível de adesão e sucesso da terapêutica⁸.

A metoclopramida é usualmente associada ao tramadol para prevenir os enjoos caraterísticos do uso deste medicamento. Esta substância ativa pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antieméticos e antivertiginosos⁹. Está indicada para a prevenção e tratamento sintomatológico de náuseas e vômitos induzidos por medicação, por doenças como a doença do refluxo esofágico ou em utentes pós-operatórios que apresentem estes sintomas¹⁰. A atividade antiemética é mediada pelo antagonismo dos recetores dopaminérgicos D₂ e dos recetores 5-HT₃ a nível do centro do vômito. Adicionalmente, a metoclopramida estimula a motilidade gástrica devido à ação agonista dos recetores 5-HT₄ contribuindo para a diminuição do desconforto gastrointestinal associado ao uso de opióides¹¹.

No documento que contém o resumo das caraterísticas do medicamento relativo ao tramadol, está indicado que o princípio ativo é absorvido em 90% cerca de 35 minutos após a administração oral. Assim, caso a expulsão involuntária do tramadol devido ao vômito ocorra depois dos 35 minutos, a dose de tramadol não deve ser repetida⁸.

Conclusão: A associação de moléculas com efeito antiemético como a metoclopramida, ao tramadol permite uma melhor tolerabilidade deste último promovendo assim a maior adesão à terapêutica. O farmacêutico tem também um papel importante na transmissão da relevância e no esclarecimento de dúvidas das substâncias ativas presentes nas prescrições médicas.

Atividade 3 – Detecção de uma interação medicamentosa entre apixabano e diclofenac

Contextualização: No meu período de estágio, uma utente quis levantar os medicamentos de uma receita médica onde se inseria o Eliquis® que constitui um potente anticoagulante. Para além disso, a utente procurou obter um MNSRM, o Voltaren25®, tendo o diclofenac como substância ativa que, tal como outros AINE, é capaz de exercer uma ação anticoagulante e, deste modo, potencializar o risco de hemorragia. Nesta atividade exploro a interação medicamentosa entre estes dois medicamentos.

Desenvolvimento/Intervenção: O Eliquis® possui o princípio ativo apixabano e está indicado na prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos e acidentes

vasculares cerebrais em doentes suscetíveis. É prescrito normalmente após cirurgia do joelho ou da anca como tratamento e prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar¹². O apixabano é um agente inibidor direto altamente seletivo e reversível do fator Xa que intervém no último passo da cascata de coagulação. Aqui o fator Xa catalisa a conversão de protrombina em trombina que promove a formação de coágulos, sendo que, ao bloquear esta ação, o apixabano atua como um potente anticoagulante¹².

Em relação ao diclofenac, este apresenta a sua atividade devido à inibição não seletiva das enzimas cicloxigenase (COX) 1 e 2, cuja função é a conversão do ácido araquidónico num composto precursor de vários mediadores que exercem um papel fundamental na inflamação, dor e febre¹³. A inibição da ação do mediador tromboxano A₂ resulta numa diminuição da agregação plaquetária o que contribui para um efeito aditivo na ação anticoagulante proporcionada pelo apixabano, por isso, o uso concomitante destes dois fármacos deve ser realizado com precaução devido ao risco acrescido de hemorragia. Este efeito adverso é mais comumente observado nos AINE a nível do sistema gastrointestinal uma vez que a inibição da COX-1 leva à diminuição de prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica tornando o estômago suscetível a danos incluindo úlceras e hemorragias¹⁴.

Desta forma, na associação destes dois fármacos, os utentes devem ser instruídos de maneira a detetar sinais e sintomas que podem advir de uma hemorragia interna como tonturas, dores de cabeça, sensação de fraqueza e presença de sangue nas fezes e/ou no vómito¹⁵. A utente deve inclusive referir ao médico prescritor a intenção da procura de Voltaren25® de forma a que este possa avaliar se o benefício clínico supera o risco hemorrágico assente no seu uso e potencialmente prescrever um protetor gástrico com um inibidor da bomba de prótons.

Conclusão: Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na deteção de interações medicamentosas, principalmente quando se trata de MNSRM dado que alguns utentes associam o facto de não ser necessária prescrição médica à inofensividade do produto. Posto isso, o farmacêutico deve aconselhar o utente a prestar atenção a sinais de alerta para que seja possível minimizar a ocorrência de episódios desfavoráveis.

Atividade 4 – Associação de um agente antitússico a N-acetilcisteína.

Contextualização: No seguimento da toma de N-acetilcisteína, uma utente dirigiu-se à farmácia referindo alguma dificuldade em dormir devido à tosse que sofria à noite.

Assim, nesta atividade pretendo analisar a associação de um agente antitússico com um agente expetorante.

Desenvolvimento: A N-acetilcisteína é utilizada como um adjuvante mucolítico na tosse produtiva já que fluidifica as secreções de muco favorecendo a sua expulsão. O seu mecanismo de ação advém da quebra das pontes dissulfeto estabelecidas entre os resíduos de cisteína presentes nas proteínas formadoras de gel presentes no muco facilitando o transporte mucociliar¹⁶. A tosse referida pela utente foi provavelmente potenciada pelo uso deste fármaco uma vez que a promoção da atividade mucociliar resultou na acumulação de muco e, consequentemente na atuação do reflexo da tosse. Isto possibilita o uso de um antitússico de maneira a prevenir a precipitação da tosse que incomoda a utente.

Os agentes utilizados no controlo da tosse podem apresentar-se como antitússicos de ação periférica ou de ação central. Os antitússicos de ação central são derivados da morfina como a codeína e dextrometorfano e desempenham uma ação inibitória do centro da tosse, pelo que potenciam a acumulação de secreções quando administrados com um agente mucolítico¹⁷. Por outro lado, a levodropropizina não tem ação no sistema nervoso central e apresenta um efeito periférico devido à modulação de neuropeptídeos sensoriais a nível do trato respiratório. Para além disso, este fármaco não interfere com a função respiratória nem com o transporte mucociliar, permitindo a manutenção do uso de N-acetilcisteína em contraste com os antitússicos de ação central¹⁸.

Conclusão: Com esta atividade concluí que a levodropropizina revelou ser o agente antitússico preferencial para utilizar em associação com a N-acetilcisteína, preferindo a toma do expetorante pela manhã e do antitússico à noite. Assim, os farmacêuticos acarretam uma importante função não só na educação sobre o modo de atuação dos medicamentos e o nas consequências do uso dos mesmos, como também no aconselhamento de produtos que podem combater os problemas dos utentes, não pondo em causa a eficácia de ambos os fármacos.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu no Hospital Privado de Gaia (HPG), pertencente ao Grupo Trofa Saúde (GTS) e teve início no dia 4 de julho com duração até dia 31 de agosto de 2022. O edifício do HPG é composto por quatro torres, cada denominada por uma cor, sendo no piso cinco da torre azul onde está localizada a farmácia do hospital junto à unidade de oftalmologia. O HPG está situado na Rua Fernão de Magalhães, nº2, em Vila Nova de Gaia, perto do Gaia Shopping e pretende ser frequentado pela população deste concelho e seus arredores. O GTS engloba uma vasta rede de hospitais privados em Portugal e os serviços farmacêuticos hospitalares são assegurados pela farmácia central, localizada no Hospital Central em Vila do Conde, sob supervisão da Dr.^a Patrícia Moura. No caso do HPG, a Dr.^a Nádia Varela era a responsável pelos serviços farmacêuticos e contava com a ajuda de uma auxiliar do hospital.

As encomendas aos fornecedores são efetuadas e rececionadas pela farmácia central e daí distribuída para os restantes hospitais do GTS conforme os seus pedidos. O HPG recebia duas encomendas diárias da farmácia central, uma durante a manhã e outra na parte da tarde. Para além disso, na falha de *stock*, o HPG poderia contactar a outra unidade hospitalar do GTS ou recorrer à farmácia comunitária, a Farmácia Portela, de forma a garantir a chegada do produto necessário para o dia.

Os produtos da farmácia estavam separados de acordo com a sua forma farmacêutica (comprimidos, ampolas, medicamentos tópicos e oftálmicos), pelo seu uso (por exemplo agentes de contraste, pensos e soros) e pelo cofre que está reservado para medicamentos que requerem um cuidado especial.

A preparação da dose diária unitária (DDU), é uma tarefa dos serviços farmacêuticos hospitalares que pretende a preparação individual de cada utente para o período de vinte e quatro horas para depois ser distribuída diariamente pelos pisos onde estão localizados os utentes. Dentro destes pisos estão incluídos três Unidades Integradas de Convalescença, Reabilitação e Manutenção (UICRM) na torre amarela, um piso de internamento pós-operatório e ainda outro para a unidade de cuidados intensivos e maternidade na torre azul.

Também na farmácia, encontra-se uma zona de trabalho destinada ao fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos juntamente com o dossiê que recolhia os registos cujo preenchimento era necessário, após cada uso, com a denominação comum internacional, dosagem inicial e atual, cópia da etiqueta a utilizar, lote, validade de seis meses, assinatura do operador e a data do fracionamento.

2 – Cronograma de atividades

As várias atividades realizadas em farmácia hospitalar durante o meu período de estágio estão descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades realizadas	Julho				agosto			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Gestão de <i>stocks</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
Inventário		X						
Preparação da DDU	X	X	X	X	X	X	X	X
Distribuição da DDU				X	X	X	X	X
Fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos	X	X	X	X	X	X	X	X
Visualização da validação de prescrições	X	X	X	X				
Validação de prescrições					X	X	X	X

Uma função realizada diariamente é a gestão de *stocks*, esta é definida por ter o objetivo de manter o *stock* físico da farmácia equivalente ao *stock* informático como também impedir que haja faltas nos produtos presentes na farmácia. A transferência entre armazéns acarreta um importante papel nesta atividade, isto é, os produtos da farmácia que eram fornecidos aos serviços, como por exemplo ao bloco operatório, eram transferidos para respetivo armazém e vice-versa. O apontamento da entrada de produtos provenientes da farmácia Portela ou das outras unidades hospitalares e a realização diária do débito dos medicamentos da DDU nas contas dos doentes garantem que o *stock* da farmácia se mantenha o mais correto possível. Também no enquadramento desta atividade, os medicamentos como as benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos estão sujeitos a um controlo especial, que é necessário o acompanhamento de um anexo assinado pelo médico prescritor, pelo enfermeiro que administra e pelo farmacêutico que cede o medicamento. O

sugamadex, usado para reverter a anestesia geral, é um medicamento dispendioso e por essa razão, consta do mesmo procedimento e é igualmente armazenado dentro do cofre.

A realização do inventário consistiu na contagem de todos os produtos da farmácia de forma a comunicar as quebras ou excessos de *stock* relativamente ao *stock* informático à farmácia central, com o intuito de corrigir o mesmo.

Em relação à validação de prescrições, trata-se de uma tarefa fundamental uma vez que o farmacêutico tem acesso às prescrições realizados pelos médicos por cada utente, com o dever de dar uma segunda revisão, e caso não haja nenhum problema validá-la para estar disponível durante a preparação da DDU. No meu período de estágio, foram encontrados alguns erros de posologia que foram comunicados ao médico para que o pudesse corrigir.

A preparação da DDU no HPG era realizada todas as terças e quintas para os pisos da UICRM 10 e UICRM 11 para garantir a melhor gestão do tempo e trabalho dado que os utentes aqui presentes são crónicos e não sofrem muitas alterações na sua farmacoterapia. Já no caso do UICRM 9, o piso está sujeito a mais alterações e a sua preparação realizava-se todas as segundas, quartas e sextas. A medicação para o piso de internamento pós-operatório e para o piso da unidade de cuidados intensivos e maternidade era preparada diariamente já que todos os dias havia novas entradas e saídas nestes pisos. A preparação da DDU era feita inteiramente durante a manhã para que fosse possível saber as faltas de medicação para o dia e, para este fim, contactar os outros armazéns de forma a garanti-la antes da hora de almoço.

A distribuição da DDU ocorria no fim do dia, e tive a oportunidade de acompanhar a auxiliar e a farmacêutica neste processo. As gavetas que continham a nova medicação estavam identificadas com o nome do utente e do quarto onde se encontravam e eram entregues ao gabinete dos enfermeiros, existente em todos os pisos, e, de seguida, eram recolhidas as gavetas anteriores de já se encontravam vazias.

Por último, a farmácia do HPG usufruía do fracionamento, reembalamento e etiquetagem dos medicamentos diariamente e realizava-o durante a tarde, após a verificação da quantidade necessária estabelecida durante a preparação da DDU na parte da manhã. Esta atividade que foi realizada, na sua maioria, por mim, advém da prescrição de medicamentos com dosagens não comercializadas ou que não se encontravam presentes no *stock* da farmácia e, assim, recorria-se ao fracionamento de comprimidos existentes na farmácia para obter a dosagem prescrita. Também alguns blisters dos medicamentos provenientes da farmácia Portela, não continham a DCI, dosagem, validade e lote e por isso, padeciam de ser reembalados e etiquetados de forma a cumprir os requisitos de segurança e de boas práticas na farmácia hospitalar.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Substituição de pilocarpina por outro agente miótico

Contextualização: Numa cirurgia de catarata, é normalmente utilizado um agente capaz de contrair a pupila. No seguimento de uma destas cirurgias, para realizar esse efeito, foi requisitado um colírio que contém pilocarpina que, naquele momento, não estava disponível no *stock* da farmácia. Desta forma, houve a necessidade de procurar alternativas capazes de agir como um agente miótico caso o transporte urgente de pilocarpina não chegasse a tempo da cirurgia.

Desenvolvimento: A pilocarpina ativa o sistema parassimpático através da sua ação como um agonista dos recetores colinérgicos muscarínicos, que quando administrada na forma de colírio, resulta na miose mediada pela contração do músculo intraocular da íris¹⁹. A sua modulação colinérgica sugere que a utilização de um agente que aciona o mesmo efeito seja potencialmente capaz de induzir a miose.

Em discussão com a farmacêutica hospitalar, recordamos que a atropina é utilizada em algumas cirurgias de oftalmologia para atingir a midríase que se trata do efeito oposto ao que pretendemos obter. Logicamente, já que a atropina é um antagonista dos recetores colinérgicos muscarínicos, supomos que a acetilcolina que se trata do neurotransmissor, produzido de forma endógena, agonista dos recetores colinérgicos poderia ser capaz de induzir a miose. Após consulta do resumo das características do medicamento do Miochol®, pó e solvente para solução injetável contendo cloridrato de acetilcolina, confirmamos a sua indicação para induzir miose nas cirurgias de catarata. No entanto, a acetilcolina não deve ser aplicada topicamente como a pilocarpina uma vez que a penetração do fármaco na córnea é mais lenta que a degradação da acetilcolina pelas colinesterases, assim sendo, para obter a miose deve ser feita uma aplicação direta do fármaco na íris²⁰.

Por outro lado, a fisostigmina é um fármaco inibidor das colinesterases e, por isso, ativa indiretamente os recetores colinérgicos por inibição da degradação da acetilcolina possibilitando também o seu uso na indução da miose. Este princípio ativo, que foi dos primeiros fármacos descobertos da classe dos mióticos, existe na forma de colírio, mas é agora raramente usado para este efeito, dando preferência a outros agentes mióticos, uma vez que após administração tópica no olho, estão descritos alguns efeitos adversos como dor

de cabeça, visão turva, inflamação ocular e, em doses excessivas, poderão ser observados efeitos sistémicos²¹.

No entanto, o transporte urgente de pilocarpina requisitado de outra unidade hospitalar do GTS, chegou com sucesso previamente à cirurgia e, assim, não foi necessária a substituição deste agente.

Conclusão: Neste caso, se o transporte não fosse possível, e com a permissão do médico, a acetilcolina e, em último caso, a fisostigmina apresentavam-se como possíveis substituições da pilocarpina como agentes mióticos. Os farmacêuticos dispõem do conhecimento farmacológico de várias substâncias que exercem efeitos no organismo presentes na farmácia que, em situações de urgência, são passíveis de ser utilizadas como alternativas a fármacos quando estes não estão disponíveis no *stock*.

Atividade 2 – Preparação da solução oral de vancomicina

Contextualização: No seguimento de um telefonema por parte da equipa de enfermagem, em que foi colocada a questão sobre a formulação de uma solução oral de vancomicina para o tratamento de diarreia causada pela bactéria *Clostridium difficile*, ocorreu a necessidade de transmitir o correto procedimento na preparação da mesma utilizando uma ampola com 1 grama de pó de vancomicina. Na prescrição do doente associado encontrava-se indicado que haveria de tomar a dose de 125 miligramas de vancomicina, quatro vezes ao dia durante 10 dias de tratamento.

Desenvolvimento: A vancomicina é um antibiótico de estreito espectro pertencente à classe dos glicopeptídeos que, quando administrada oralmente, está indicada no tratamento de infeções pela bactéria gram-positivo *Clostridium difficile*. A vancomicina exerce a sua ação bactericida uma vez que estabelece uma ligação com dois resíduos de alanina que constituem a parede celular bacteriana, inibindo a sua síntese²².

De acordo com o resumo de características do medicamento, a preparação da solução oral a partir da ampola contendo a dosagem de 1000 miligramas de vancomicina em pó, 1 mililitro de solução contém cerca de 50 miligramas da substância ativa, que indica que para a sua reconstituição são precisos 20 mililitros de água estéril para preparações injetáveis. Esta solução reconstituída é estável durante 48 horas com armazenamento no frigorífico. Para obter a dose de 125 miligramas do fármaco para administração ao doente, é necessário

retirar 2,5 mililitros da solução reconstituída e posterior diluição com 30 mililitros de água destilada. Antes da administração oral ao doente, a solução deve apresentar um aspeto incolor e livre de partículas²².

Conclusão: O farmacêutico está especializado no medicamento, e por isso, deve saber e ter a capacidade de transmitir o seu conhecimento a outros profissionais de saúde sobre o correto manuseamento e preparação de formulações do mesmo.

Atividade 3 – Validação da prescrição de megestrol

Contextualização: Esta atividade surgiu numa manhã em que apareceram duas novas prescrições por validar de um comprimido diário de 160 miligramas de megestrol associados à ficha de dois utentes do sexo masculino que apresentavam um IMC muito abaixo dos valores normais. Isto suscitou algum interesse dado que o megestrol é comumente prescrito em mulheres para o tratamento de cancro da mama e de cancro do endométrio.

Desenvolvimento: O acetato de megestrol surge como um progestagénio sintético capaz de se ligar ao recetor de progesterona com mais afinidade que a molécula endógena. O efeito antineoplásico que permite a sua utilização no tratamento do cancro hormono-dependente da mama e do útero advém da supressão da libertação da hormona luteinizante e consequente inibição da função da glândula pituitária na produção de estrogénios²³.

O megestrol está também indicado na síndrome de caquexia-anorexia associado a neoplasia maligna avançada, o que reflete o seu uso no caso destes homens extremamente emagrecidos²³. O mecanismo de ação que reflete o uso do megestrol nesta condição não está ainda bem elucidado, mas pensa-se estar assente na ativação de cascatas de sinalização que induzem a estimulação da libertação do neuropeptídeo Y e inibição da libertação de mediadores pró-inflamatórios como a interleucina 1, interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α . Estes processos parecem exercer uma ação estimulante do apetite²⁴.

Conclusão: O farmacêutico tem a responsabilidade de estar sempre atualizado sobre as constantes descobertas e desenvolvimentos relativos a medicamentos uma vez que as ciências farmacêuticas constituem uma área em constante evolução. Deste modo, o farmacêutico é capaz de exercer a sua profissão de forma mais informada e completa.

PARTE 2. TEMAS DE DESENVOLVIMENTO

1 - Insulinas. Conceitos básicos e administração.

***Enquadramento:** A ideia para este projeto surgiu da observação de um atendimento relativo a dúvidas sobre as duas insulinas utilizadas por uma utente, em que mostrava estar confusa sobre que insulina deveria ser administrada antes das refeições e qual à noite. Trazia consigo uma insulina de ação rápida e uma de ação prolongada, sendo que esta última já tinha expirado o prazo no mês de agosto do ano anterior e ainda a utilizava. Neste contexto, senti que não estaria preparada a responder prontamente às questões da utente e, por isso, seria um ótimo tema de aprendizagem. Decidi realizar a formação interna neste projeto uma vez que notei alguma dificuldade em relacionar a marca e a substância ativa com o seu tipo de ação por parte dos colaboradores. Assim, decidi abordar especificamente as insulinas presentes na farmácia, evidenciando as suas diferenças a nível molecular e o que isso acarreta na sua ação como também a importância da administração e acondicionamento das mesmas.*

1.1 - Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 442 milhões de pessoas mundialmente são diabéticas e, cada ano, cerca de 1,5 milhões de mortes são atribuídas à Diabetes Mellitus (DM)²⁵. Estes números vieram a aumentar ao longo das décadas e estima-se que em 2045, 700 milhões de pessoas com idades compreendidas entre 20 e 79 anos estarão a viver com esta doença, representando uma prevalência global de 10,9%²⁶.

Em Portugal, segundo dados de 2018, a prevalência da DM na idade adulta (20-79 anos) foi de 13,6%, equivalente a mais de 1 milhão de portugueses sendo que apenas cerca de 56% destas pessoas se encontra diagnosticado com a doença²⁷. Este último número indica que muitos indivíduos não estão cientes da presença da doença até que surjam as complicações, muitas delas irreversíveis. Isto sugere que é necessária uma maior intervenção por parte dos profissionais de saúde, como o farmacêutico, a alertar a população sobre os fatores de risco da DM.

1.2 – Fisiopatologia

A DM é uma doença crónica caracterizada por distúrbios metabólicos que culminam no aumento dos níveis de glucose no sangue durante longos períodos que, ao longo do tempo, podem dar origem a várias complicações²⁸. Esta hiperglicemia é atribuída à nula ou

insuficiente secreção de insulina por parte do pâncreas, no entanto, também pode estar assente um impedimento da atividade da insulina comumente denominado como resistência à insulina²⁹. Existem vários tipos de classificação da DM que têm por base a etiologia da doença nomeadamente diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes³⁰.

1.2.1 – Diabetes Mellitus tipo 1

Representando cerca de 5-10% dos casos de diabetes no mundo, este tipo da DM pode ocorrer em qualquer indivíduo de qualquer idade, mas é mais comum na adolescência ou enquanto jovem adulto, por isto, a DMT1 é também denominada por diabetes juvenil²⁹. A DMT1 deriva da destruição das células beta presentes no pâncreas resultando numa produção insuficiente ou nula de insulina que, sendo esta essencial para a vida, implica a reposição da hormona através de insulinoaterapia²⁹. Pensa-se que este fenómeno é mediado por uma reação autoimune em que o organismo ataca as próprias células e é identificada pela presença de autoanticorpos contra as células pancreáticas, insulina e/ou contra a descarboxilase do ácido glutâmico²⁸. Quando não há evidência do processo imunológico, a classificação subdivide-se em diabetes tipo 1 idiopática³⁰.

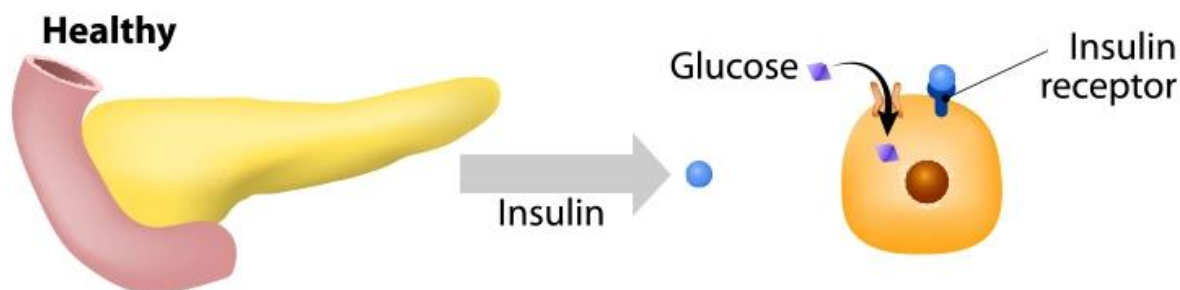


Figura 1 – Fisiologia de uma pessoa sem Diabetes Mellitus. Numa pessoa saudável ocorre secreção de insulina pelo pâncreas, ligação da insulina ao recetor e entrada de glucose nas células³¹.

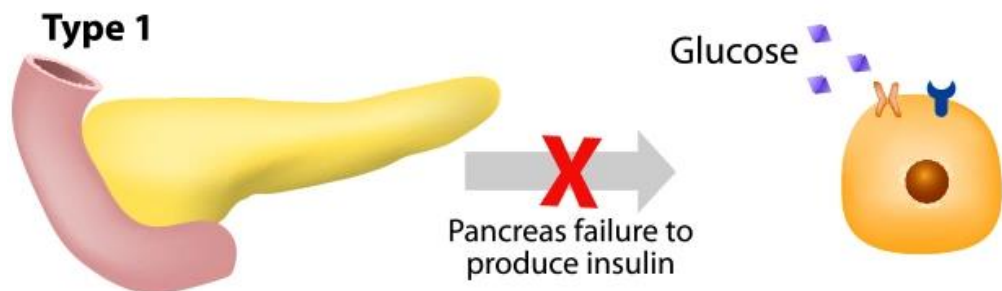


Figura 2 – Fisiologia de uma pessoa com Diabetes Mellitus Tipo 1. Pâncreas não produz insulina necessária para permitir a entrada de glucose nas células, permanecendo assim no sangue (hiperglicemia)³¹.

1.2.2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

A DMT2 corresponde a cerca de 90% dos casos de diabetes mundialmente, fazendo deste tipo a mais comum manifestação da doença e está normalmente associada a uma história familiar prévia de diabetes, idade mais avançada, obesidade, falta de exercício físico e de uma alimentação saudável³². Adicionalmente, as pessoas que têm esta forma de DM apresentam também hipertensão e dislipidemias constituindo fatores de risco para o desenvolvimento da doença²⁸. Ao contrário da DMT1, neste tipo de diabetes há produção de insulina que é, contudo, acompanhada com uma resistência periférica à insulina, isto é, as células respondem inadequadamente para valores normais desta hormona²⁹. Assim, para manter a homeostase da glucose, ocorre uma hipertrofia das células beta e consequente maior produção de insulina que, por sua vez, origina um novo aumento da resistência à insulina²⁹. Eventualmente, em alguns casos, a incapacidade das células beta ultrapassarem este ciclo de crescente necessidade de insulina devido a mecanismos de toxicidade como stress oxidativo, causará a apoptose das mesmas reduzindo a quantidade de insulina libertada³³. Isto explica o facto de cerca de 30% de pessoas com DMT2 beneficiarem de insulinoaterapia para controlar a glicémia quando antidiabéticos orais associados a exercício físico não são suficientes²⁹.

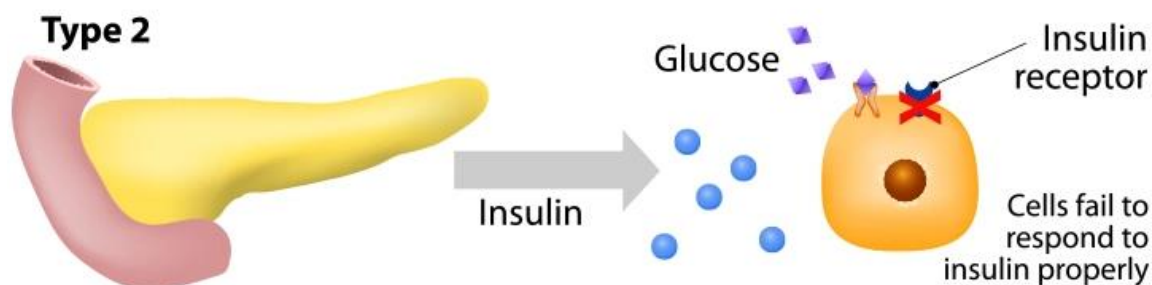


Figura 3 – Fisiologia de uma pessoa com Diabetes Mellitus Tipo 2. Resistência periférica à insulina, impedindo a sua ação aquando de níveis normais da hormona resultando em hiperglicemia³¹.

1.2.3 – Diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes

A diabetes gestacional afeta cerca de 2 a 10% das grávidas nos Estados Unidos da América e define-se pela observação de valores de glucose alterados pela primeira vez durante a gravidez, principalmente durante o segundo e terceiro trimestre³³. Similarmente à DMT2, o mecanismo fisiopatológico advém de uma resistência periférica à insulina desta vez devido a hormonas libertadas pela placenta capazes de induzir estas alterações metabólicas³⁴. Normalmente os valores de glucose voltam ao normal após a gravidez,

contudo, as mulheres que desenvolveram diabetes gestacional apresentam um maior risco de no futuro desenvolverem DMT2³⁵.

Por último, no grupo “outros tipos específicos de diabetes” estão presentes variadas causas conhecidas que provocam DM, como é o caso de defeitos genéticos na função das células beta, enfermidades envolvendo o pâncreas como pancreatite e até mesmo disfunção pancreática induzida por infeções ou fármacos²⁸.

1.3 – Sintomas e Complicações

Os sintomas da DM devem-se à quantidade de açúcar presente no sangue, ou seja, equivalem à sintomatologia observada numa hiperglicemia. Estes são poliúria, polidipsia, perda de peso não intencional, sensação de boca seca ou xerostomia, fome constante, visão turva, cansaço e comichão no corpo sobretudo a nível dos genitais³⁶.

A maioria dos sintomas são similares em cada tipo de DM, variam, no entanto, no grau de severidade e desenvolvem-se mais rapidamente no caso de DMT1 tal como a cetoacidose diabética²⁸. Esta complicação metabólica aguda ocorre quando a ausência de insulina redireciona o organismo a dar preferência a outras fontes de energia como os triglicerídeos em vez de glucose, formando produtos denominados de corpos cetónicos que causam acidose metabólica contribuindo adicionalmente para a desidratação já observada num quadro de hiperglicemia³⁷.

Normalmente, quando se trata da DMT2, a doença passa despercebida durante anos e é diagnosticada incidentalmente numa análise de rotina ou quando já estão presentes complicações³⁸.

Dentro das complicações estão incluídas lesões microvasculares (dos vasos pequenos) como retinopatia, nefropatia e neuropatia, causadas pela hiperglicemia crónica que favoreceu o estabelecimento de um ambiente proinflamatório e indutor de stress oxidativo³⁹. Ocorrem também lesões macrovasculares (dos grandes vasos) que por vários mecanismos contribuem para a aterosclerose e progressiva calcificação e estenose dos vasos sanguíneos, isto contribui para o maior risco de doença coronária, doença cerebral, doença vascular periférica e hipertensão arterial⁴⁰.

A combinação de estreitamento dos vasos e degeneração dos nervos a nível dos pés pode dar origem a complicações como o pé diabético dado que, a perda de sensibilidade nervosa faz com que a pessoa diabética não se aperceba de danos no local e, quando aliada à má circulação sanguínea e reduzido aporte de oxigénio, existe uma grande dificuldade em

cicatrizar a ferida, podendo causar a necrose dos tecidos e subsequente amputação do membro⁴¹.

1.4 – Terapêutica farmacológica e não farmacológica

Existem várias medidas terapêuticas no tratamento desta patologia e dependem da etiologia da DM e das necessidades individuais de cada doente para o controlo da glicémia⁴².

Quando se refere terapêutica não farmacológica, num indivíduo com DMT2, a primeira abordagem consiste numa intervenção do estilo de vida, isto é, a promoção do exercício físico e perda de peso, adoção de uma alimentação variada e equilibrada e redução no consumo de sal, bebidas alcoólicas e tabaco que não só melhora os níveis glicémicos como também podem combater comorbilidades como dislipidemias e hipertensão⁴².

No caso de DMT1, é igualmente aconselhado a adoção de hábitos saudáveis, no entanto, a prática de exercício físico esporádico associada ao uso de insulina aumenta o risco de reações adversas de hipoglicemia. Por outro lado, a contagem de hidratos de carbono aquando das refeições mostra ser uma medida efetiva para o ajuste da dose de insulina e assim reduzir o risco de hipoglicemia⁴³.

Em relação à terapêutica farmacológica, os antidiabéticos podem ser divididos em insulinas, agonistas do recetor *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e antidiabéticos orais, onde se integram as classes biguanidas, sulfonilureias, meglitinidas, glitazonas, gliptinas, tiazolidinedionas, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e inibidores do transportador do sódio e glucose 2 (SGLT2)²⁹.

Como já foi abordado anteriormente, pessoas com DMT1 não sintetizam insulina e por isso necessitam obrigatoriamente de insulinoterapia. Inclusive, os antidiabéticos orais e os agonistas do recetor GLP-1 não estão aprovados para o tratamento da DMT1²⁹. Adicionalmente, existe um análogo da amilina (pramlintide) que identicamente à insulina encontra-se reduzida ou ausente no indivíduo com DMT1 e marca a primeira substituição hormonal no tratamento da DM1 desde a descoberta da insulina em 1922⁴⁴. É importante salientar que diabéticos do tipo 2 podem iniciar insulinoterapia principalmente nos estados mais avançados da doença quando não é mantido um controlo adequado da glicémia com as outras opções terapêuticas e estilo de vida saudável⁴⁵.

Os mecanismos de ação referentes aos medicamentos das classes farmacológicas anteriormente referidas encontram-se descritos na tabela seguinte (tabela 3), incluindo alguns exemplos dos seus princípios ativos e a sua aplicação clínica.

Tabela 3 – Fármacos utilizados na Diabetes *Mellitus*^{29,46}.

Classe	Mecanismo de ação	Aplicação clínica	Exemplos
Análogos de Insulina	Ativação do recetor da insulina	DMT1 e DMT2	Lispro, Glargina
Sulfonilureias	Aumento da secreção de insulina	DMT2	Gliclazida
Meglitinidas	Aumento da secreção de insulina	DMT2	Nateglinida
Biguanidas	Redução da gluconeogénese e aumento da sensibilidade à insulina	DMT2	Metformina
Tiazolidinedionas	Redução da resistência à insulina	DMT2	Pioglitazona
Inib. α-glucosidase	Inibição das α -glucosidases intestinais	DMT2	Acarbose
Agonistas GLP-1	Análogos do GLP-1. Ativação do recetor GLP-1	DMT2	Liraglutido Semaglutido
Inib. da DPP-4	Bloqueio da degradação de GLP-1	DMT2	Sitagliptina
Inib. do SGLT2	Inibição da reabsorção renal de glucose.	DMT2	Dapaglifozina
Análogos de amilina	Ativação recetores de amilina	DMT1 e DMT2	Pramlintide

1.5 – Insulina

A insulina constitui a principal hormona produzida nas células beta das ilhotas de Langerhans presentes no pâncreas, é libertada quando os níveis de glucose no sangue aumentam e desempenha um papel importante na regulação do metabolismo ao promover a captação de glucose da circulação sistémica para uso e armazenamento nas células de vários tecidos⁴⁷. Atua também na inibição hepática da gliconeogénese, da lipólise no tecido adiposo, do catabolismo de proteínas a nível muscular e ainda na inibição da libertação de glucagon, enquanto que, da mesma forma, promove a glicogénese, a lipogénese e a síntese de proteínas, evidenciando o carácter anabólico desta hormona⁴⁷. A insulina exerce a sua função através da ligação aos seus recetores que, por sua vez, aciona vias de comunicação intracelular essenciais na translocação para a membrana celular do transportador de glucose 4 (GLUT4), presente maioritariamente nas células musculares e do tecido adiposo^{48,49}.

No contexto deste tema, é importante referir os conceitos de insulina basal e insulina prandial ou de bólus. A primeira refere-se aos níveis de insulina no sangue durante a noite ou em jejum, isto é, a manutenção destes valores diminuídos e constantes para que o organismo possa utilizar a glucose anteriormente armazenada nos tecidos para a produção de energia. Por outro lado, a insulina prandial entende-se como o pico de insulina que é

libertado após as refeições para combater o aumento de glucose na circulação ao estimular a absorção desta para as células⁵⁰. Estes fenómenos estão representados na figura 4.

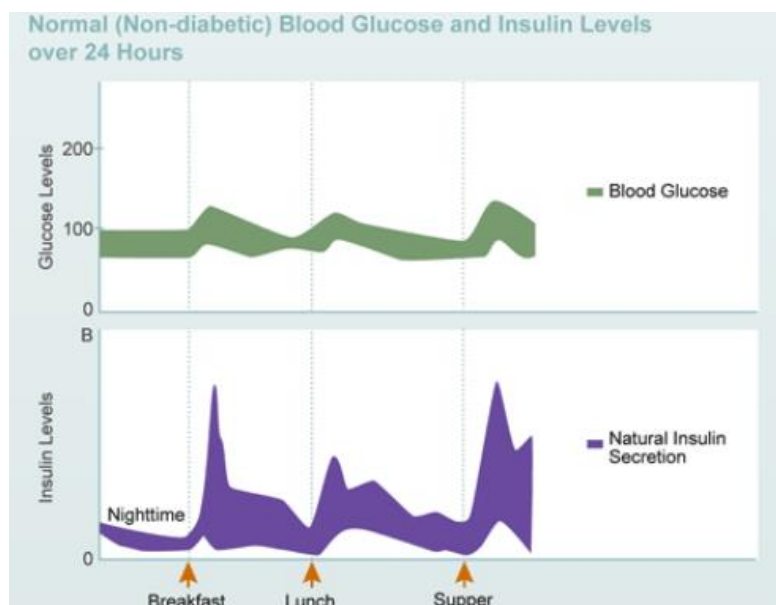


Figura 4 - Comparação entre valores de glicose e insulina num indivíduo saudável durante 24 horas⁵⁰.

Em relação à sua estrutura, representada na figura 5, a insulina é composta por 51 aminoácidos distribuídos por 2 cadeias, cadeia A e cadeia B, unidas entre si por pontes dissulfeto⁵¹. Antes do processo de maturação da hormona, existia na forma de proinsulina onde estaria adicionalmente presente um resíduo de 31 aminoácidos denominado de péptido C que foi clivado no aparelho de Golgi⁵². Este péptido C é especialmente interessante uma vez que reflete em razões equimolares a quantidade de insulina segregada pelo organismo e é, portanto, um marcador importante para a avaliação da progressão da doença e escolha terapêutica⁵³.

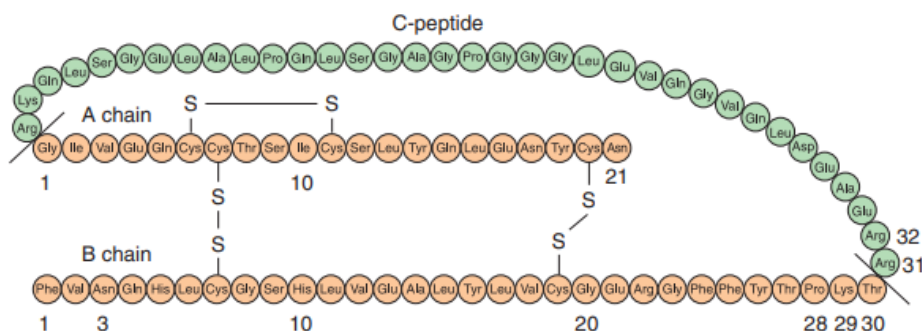


Figura 5 - Representação molecular da proinsulina e insulina humana. A laranja encontra-se as cadeias A e B e as pontas de dissulfeto entre as mesmas. A verde observa-se o péptido C cuja clivagem marca a maturação da proinsulina em insulina²⁹.

Antes de ser libertada, a insulina está presente em grânulos dentro das células beta onde apresenta uma forma hexamérica estabilizada por iões zinco⁵⁴. Assim, após estímulo, estes grânulos são secretados na corrente sanguínea onde os hexâmeros de insulina rapidamente se desassociam em dímeros e posteriormente em monómeros⁵⁴. São estes últimos capazes de atravessar as paredes dos capilares e estabelecer a ligação ao recetor para exercer a sua função biológica. Admite-se então que a absorção e subsequente ação da insulina está dependente da dissociação dos hexâmeros em estruturas mais simples⁵⁵.

1.6 – Análogos de insulina

Tendo por base a réplica das condições fisiológicas normais da insulina, podemos influenciar o equilíbrio hexâmero-monómero para acelerar ou atrasar a absorção da hormona dando origem a análogos de insulina de rápida ou lenta ação, respetivamente⁵⁵. Para este efeito, várias estratégias foram desenvolvidas como a alteração da sequência de aminoácidos, a adição de ácidos gordos à molécula e o uso de aditivos na formulação da insulina⁵⁶. Estes análogos são comumente administrados por via subcutânea e podem dividir-se em 4 grupos, insulinas de ação rápida, insulinas de curta ação, insulinas de ação intermédia e insulinas de ação longa⁵⁷. Na figura seguinte (figura 6) encontram-se resumidos os perfis de ação de vários análogos de insulina de acordo com as suas diferentes características farmacocinéticas. No entanto, ao longo deste relatório, desenvolvo apenas as várias marcas de análogos de insulina que existiam na FC no meu período de estágio.

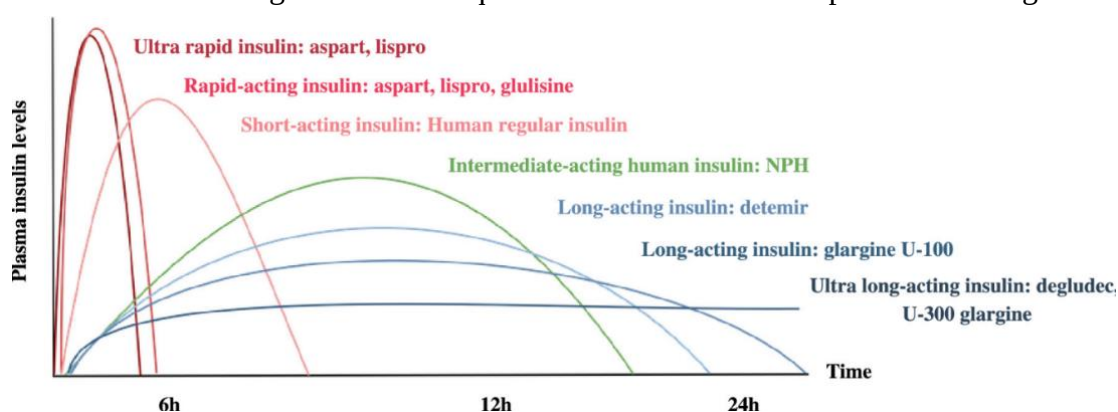


Figura 6 - Perfis de ação de diferentes análogos de insulina, avaliando a concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo⁵⁶.

1.6.1 – Insulinas de ação rápida

Dentro deste grupo estão inseridas as insulinas ácido aspártico, glulisina e lispro. Estas procuram imitar a insulina de bólus uma vez que têm um rápido início de ação que acompanha o pico de glicose no sangue após a ingestão de alimentos. Estas insulinas

geralmente começam a atuar entre 5 e 15 minutos e apresentam uma duração de ação inferior a 5 horas sendo normalmente administradas antes ou imediatamente após as refeições⁴⁷. O perfil farmacocinético de cada um destes análogos deve-se à modificação na sequência de aminoácidos normal da insulina humana que enfraquece a tendência de formação de hexâmeros, ainda que, em alguns dos casos, tenham sido adicionadas substâncias que favorecem o rápido início de ação (figura 7)⁵⁶. Tendo isto por base, estas insulinas devem ser combinadas com outras insulinas que atuem de maneira a mimetizar a insulina basal, isto é, insulinas intermédias ou de longa duração.

A insulina aspártico foi obtida com uso a uma substituição do aminoácido prolina na posição 28 da cadeia B da insulina humana por um resíduo de ácido aspártico. Esta alteração dificulta a associação em hexâmeros que elimina a necessidade de dissociação dos mesmos garantido uma absorção mais rápida após administração subcutânea⁵⁷. Na FC existia apenas uma formulação com esta substância ativa, a insulina Fiasp®, que continha adicionalmente nicotinamida e arginina na sua constituição comparativamente a outras marcas de insulina aspártico⁵⁸. A nicotinamida ou vitamina B3 é responsável por favorecer o rápido perfil de absorção por dois mecanismos diferentes: primeiramente por promover a monomerização da insulina e também por induzir uma vasodilatação local⁵⁸. Por outro lado, a arginina apresenta um efeito estimulante na secreção de insulina pelo pâncreas e mostra interferir na oligomerização da insulina através de forças iónicas⁵⁹. A Fiasp® está indicada em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 1 ano e pode ser opcionalmente administrada 20 minutos após o início da refeição⁶⁰.

Outro exemplo neste grupo, é a insulina lispro em que ocorreu uma inversão dos aminoácidos prolina e lisina respetivos da posição 28 e 29 da cadeia B⁶¹. Na FC, esta insulina ocorre em 3 apresentações diferentes, Humalog®, Humalog Mix25® e Lyumjev®. A Humalog® difere da Humalog Mix25® uma vez que esta última se trata de uma suspensão injetável em contraste aos análogos anteriormente vistos que eram soluções⁶². A diferença advém do uso de sulfato de protamina, numa proporção de 25% lispro e 75% protamina, que garante um prolongamento do tempo de ação⁶³. Assim, ambas as marcas iniciam a sua ação após cerca de 15 minutos após a administração, contudo, a Humalog Mix25® apresenta uma duração de ação de aproximadamente 15 horas⁶². Já no caso da apresentação Lyumjev®, tal como a Fiasp®, pode ser administrado 20 minutos após as refeições dado que também foram adicionadas substâncias que aceleram o início da ação⁶⁴. Estes aditivos são nomeadamente citrato de sódio que não só aumenta a permeabilidade vascular como também inibe a

formação de hexâmeros e treprostinilo, um análogo da prostaciclina PGI_2 , que aditivamente induz uma vasodilatação local^{56,64,65}.

Para terminar, a Apidra®, apresenta como substância ativa a insulina glulisina que tal como os análogos anteriores sofreu modificações que permitem uma absorção mais rápida. Esta difere da insulina humana na substituição de 2 aminoácidos, a asparagina é substituída por lisina na posição 3 e a lisina na posição 29 é substituída por ácido glutâmico, ambas na cadeia B⁶¹. A Apidra® inicia a sua ação após 10 a 20 minutos e está indicada no tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos⁶⁶.

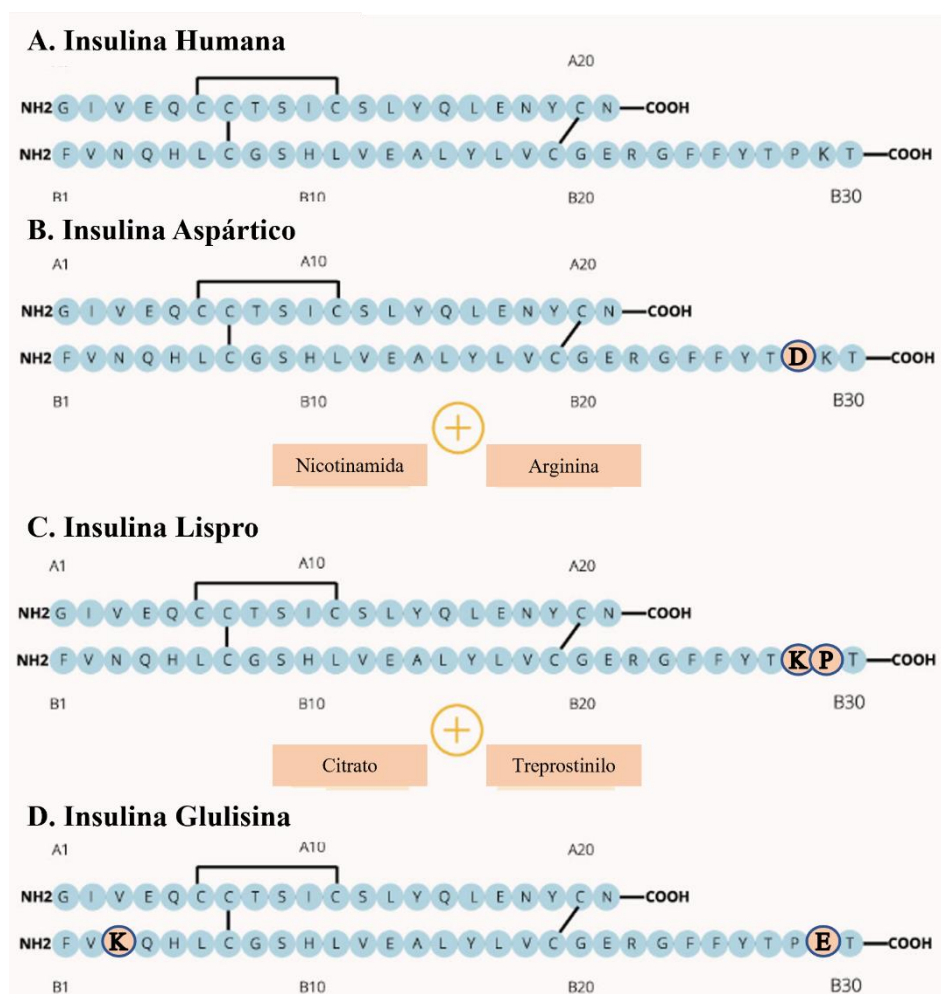


Figura 7 - Alterações na insulina dos análogos de ação rápida⁵⁶. A - Insulina humana. B – Ácido aspártico (D) na posição B28 na insulina aspártico. C – Resíduos de prolina (P) e lisina (K) invertidos nas posições B28 e B29 na insulina lispro. D – Lisina na posição B3 e ácido glutâmico (E) na posição B29 na insulina glulisina.

1.6.2 – Insulinas de ação curta

As insulinas de ação curta são distintas dos análogos de ação rápida por serem constituídas por moléculas de insulina humana inalteradas, o que permite exercer uma ação idêntica à hormona endógena. A única representação existente na FC no meu período de

estágio era a Insuman Rapid® cujo princípio ativo, sendo idêntico à insulina endógena, admite a forma hexamérica e a sua dissociação é mais lenta comparativamente aos análogos do grupo anterior. Quando se trata do controlo da DM, esta insulina é administrada subcutaneamente 15 a 20 minutos antes da refeição já que inicia a sua ação passados 30 minutos e mantem-se durante 7 a 9 horas⁶⁷. Para além disso, a insulina regular pode ser administrada por via intravenosa, normalmente em contexto hospitalar, uma vez que, após diluição no sangue, os hexâmeros imediatamente se dissociam em monómeros, facto que mostra ser útil em situações de emergência como a cetoacidose diabética^{29,67}.

1.6.3 – Insulinas de ação intermédia

Neste grupo está inserida a insulina isofânica, também denominada de insulina NPH e apresenta-se em 3 diferentes formulações na FC nomeadamente, Insuman Basal®, Insulatard® e Humulin NPH®, todas elas na forma de suspensões injetáveis. A insulina isofânica consiste em insulina humana adicionada de protamina que, juntamente com zinco, origina complexos insolúveis que após administração subcutânea formam aglomerados no local de injeção e, por ação de macrófagos ou enzimas, se dissolvem gradualmente atrasando e prolongando o efeito da insulina⁶⁸. Pensa-se que a variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica observada na insulina NPH advém das formas e dimensões variadas que os aglomerados de complexo insulina-protamina podem desempenhar e, conseqüente, alteração do perfil de absorção entre cada injeção⁶⁸. Estes parâmetros são também influenciados pela necessidade de ressuspensão da insulina NPH e, por isso, procura-se a obtenção de uma suspensão com aspeto uniforme, turvo e esbranquiçado previamente à administração. A ressuspensão inadequada está associada à injeção de maiores aglomerados de insulina-protamina podendo provocar episódios de hipoglicemia e a uma menor concentração de insulina presente nas canetas utilizadas⁶⁹. Este grupo de insulinas apresenta, de uma forma geral, um início de ação entre 1 e 3 horas enquanto a duração de ação varia entre as 12 e as 24 horas. Esta insulina deve ser administrada pela via subcutânea e as três formulações presentes na FC estão indicadas no tratamento da DM que, dependendo das necessidades do doente, podem ser utilizadas isoladamente uma ou duas vezes por dia, de manhã e à noite, ou em combinação com análogos de ação rápida ou curta^{67,70,71}.

1.6.4 – Insulinas de ação prolongada

As insulinas de ação prolongada, ao contrário do grupo anterior, não apresentam um pico de ação, tornando a libertação de insulina constante ao longo do tempo e, igualmente

às insulinas de ação rápida, a molécula de insulina sofreu alterações (exemplificadas na figura 8) que, desta vez, garantiram o prolongamento de ação nestes análogos. Devido a exercerem um perfil de ação durante 24 horas, são utilizadas para controlar a glicemia durante a noite e entre refeições, sendo administradas sempre à mesma hora, a qualquer hora do dia, e estão normalmente associadas a insulinas de ação rápida às refeições.

A insulina glargina foi a primeira insulina basal a ser aprovada para o uso clínico e apresenta um início de ação de 1 a 2 horas e uma duração de ação de aproximadamente 24 horas⁷². O prolongamento do seu tempo de ação deve-se às alterações feitas nos seus aminoácidos, nomeadamente a substituição de asparagina por glicina na posição 21 da cadeia A e a adição 2 resíduos de argininas nas posições 31 e 32 da cadeia B⁷³. Estas modificações permitiram a deslocação do ponto isoelétrico para 6,7, isto significa que a insulina se torna mais insolúvel à medida que o pH do meio se aproxima a pH neutro, chegando a formar precipitados estáveis quando entra em contacto com o pH fisiológico, prologando assim a sua duração de ação⁷³. Dado que o pH desta solução é de 4, esta insulina não pode ser misturada com outras insulinas e também não deve ser administrada por via endovenosa, nem está aprovada para o tratamento de cetoacidose diabética sendo preferíveis insulinas com um perfil de ação mais rápido^{74,75}. Na FC haviam 2 preparações com insulina glargina, a Lantus® e a Semglee® sendo que ambas são administradas uma vez por dia, à mesma hora^{74,75}. Estas duas marcas estão indicadas no tratamento da DM em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 2 anos e foram identificadas como biologicamente similares pela *Food and Drug Administration* (FDA) sendo que em alguns estados nos Estados Unidos da América (EUA), é possível a troca de uma pela outra sem a consulta prévia de um médico⁷⁶.

Por fim, apresenta-se como Tresiba® o análogo de insulina com maior duração de ação podendo exercer a sua ação durante 42 horas. Está indicada no tratamento da DM em pessoas a partir de 1 ano de idade e é administrada uma vez por dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias, mas no caso de tal não ser possível, a flexibilidade de administração permite mudar a hora desde que sejam cumpridas no mínimo 8 horas desde a última injeção de Tresiba®⁷⁷. O seu mecanismo de ação deve-se à remoção da treonina na posição 30 da cadeia B e posterior adição de um ácido gordo com 16 carbonos (ácido hexadecanóico) ao resíduo de lisina na posição 29 da mesma cadeia. Esta alteração resultou numa absorção mais lenta ao permitir a formação de um depósito de complexos multi-hexaméricos após injeção subcutânea que, gradualmente, são dissolvidos e dissociados. Para além disto, o ácido gordo garantiu uma maior ligação à albumina que aditivamente contribui

para o prolongamento da ação⁷⁸. Nesta insulina não se observa uma acumulação do efeito hipoglicêmico apesar da sua duração de ação ser superior a 24 horas uma vez que, no final do terceiro dia, é atingido um estado estacionário em que a dose diária equivale à quantidade de insulina eliminada^{77,79}.

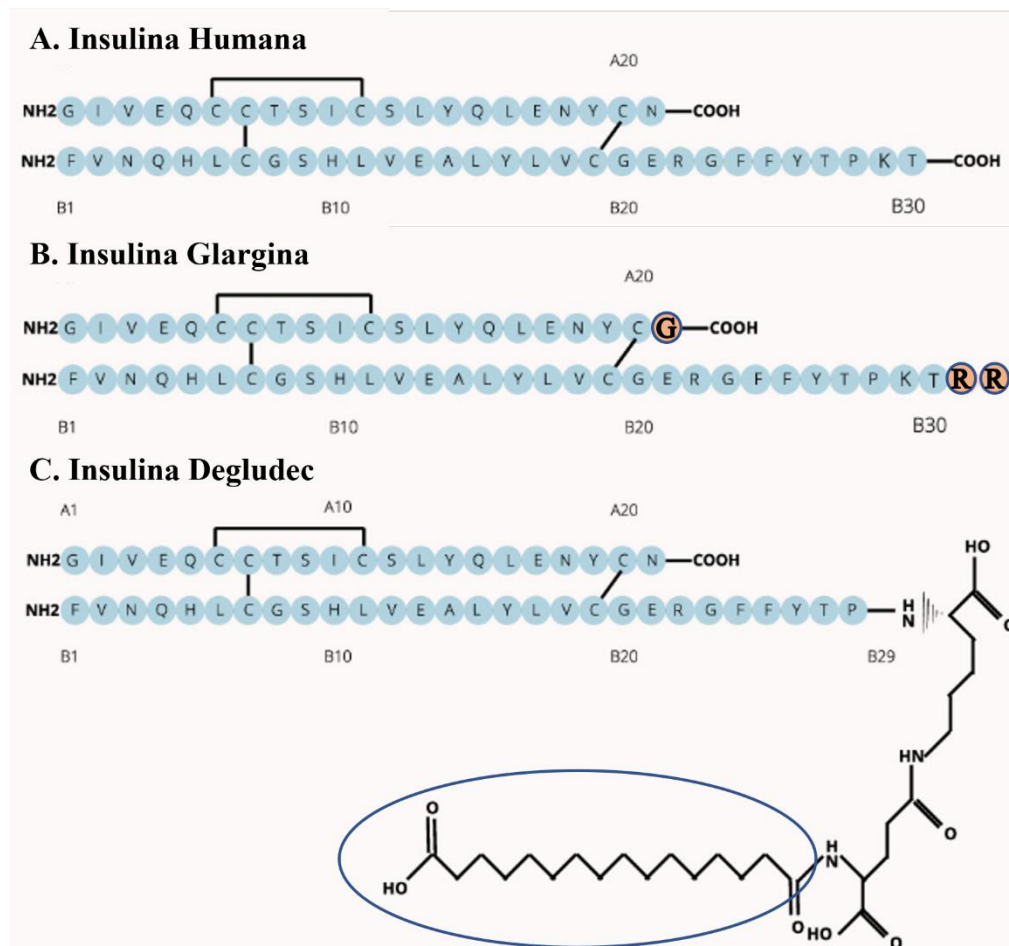


Figura 8 – Alterações na insulina dos análogos de ação prolongada⁵⁶. A – Insulina humana. B – Glicina (G) na posição A21 e 2 resíduos de arginina (R) na posição B31 e B32 da insulina glargina. C – Adição de ácido hexadecanóico (azul) a resíduo de lisina na posição B29 na insulina degludec.

Apesar do progresso realizado nas novas formulações de insulina exógena, utentes e profissionais de saúde referem a necessidade de uma melhor flexibilidade de tratamento uma vez que, dependendo do regime terapêutico, uma ou mais injeções diárias são necessárias. Neste momento, novos análogos estão a ser estudados como o icodec que assumem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos favoráveis para uma administração semanal⁸⁰. Para além disso, são objetivos a melhoria da qualidade de vida e redução de eventos de hipoglicemia na terapêutica insulínica.

1.7 – Reações adversas

As reações adversas estão associadas à formulação de insulina em si ou assente na via de administração maioritariamente utilizada, a via subcutânea. A hipoglicemia é, sem dúvida, o principal efeito adverso do uso de insulinas que acontece quando a dose de insulina é superior à dose necessária devido a situações de overdose, interações medicamentosas (tabela 4), ausência de refeições ou realização de exercício físico perto da toma de insulina. Os utentes devem ser alertados para reconhecer sintomas de hipoglicemia para que consigam recorrer a medidas corretivas o mais rapidamente possível. Estão também descritas reações de hipersensibilidade à própria insulina ou aos excipientes da formulação que devem ser consultados pelo utente previamente à administração⁷⁷.

Já no caso da via de administração, estão descritas reações que são habitualmente ligeiras e transitórias como vermelhidão, dor e prurido no local de administração⁷⁷. Igualmente, no local de administração, pode haver o desenvolvimento de lipodistrofia, isto é, a atrofia do tecido adiposo subcutâneo que pode influenciar negativamente a absorção de insulina e consequentemente, tornar-se um obstáculo para a obtenção do efeito terapêutico⁸¹.

Tabela 4 – Interações medicamentosas que alteram as necessidades de insulina⁷⁷.

Aumento da necessidade de insulina	Simpaticomiméticos, hormonas da tiroide, contraceptivos orais, glucocorticoides, danazol
Redução da necessidade de insulina	Antidiabéticos orais, IMAO, IECA, bloqueadores beta*, agonistas GLP-1, sulfonamidas, salicilatos

IMAO – Inibidores da monoaminoxidase

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Bloqueadores beta* – podem mascarar sintomas de hipoglicemia

1.8 – Administração subcutânea

Para finalizar este tema, dado que um grande número de utentes usufrui de insulino terapia é importante que os profissionais de saúde incutam o correto manuseamento e procedimento da administração subcutânea para que se diminua a frequência de efeitos adversos e melhore a adesão terapêutica.

Em relação ao armazenamento da insulina, esta deve ser mantida no frigorífico (2°C-8°C) e após a primeira abertura pode ser conservada durante 4 semanas e, posteriormente, armazenada no frigorífico ou a temperatura ambiente (15°C-30°C), em local fresco e protegido da luz, de forma a evitar oscilações bruscas de temperatura. É de notar que as insulinas armazenadas no frigorífico devem ser retiradas e deixadas à temperatura ambiente

durante 30 minutos antes de serem administradas, de forma a evitar a dor no local de injeção⁸².

É fundamental que as injeções sejam administradas no tecido subcutâneo de forma a evitar a injeções no tecido muscular onde a absorção de insulina é mais marcada que poderá resultar em efeitos hipoglicémicos. Para tal, a injeção deve ser dada num ângulo de 90 graus e acompanhada da realização de uma prega cutânea que mostra ser eficaz em distanciar a pele do músculo evidenciando um perfil mais seguro de administração, principalmente em indivíduos mais magros que possuem menor espessura no tecido subcutâneo. A agulha só deve ser retirada depois de toda a insulina ser administrada, fazendo uma contagem habitual de 10 segundos após a injeção⁸².

De forma a manter o tecido cutâneo normal, os utentes devem ser instruídos para alternar os locais de injeção e manter uma distância de dois centímetros entre cada picada. Devem inclusive variar entre as regiões do corpo recomendadas para administração como abdómen, coxas, nádegas e braço tendo em atenção que o perfil de absorção dos diferentes análogos podem variar em cada região⁸².

É importante reforçar que as agulhas devem ser rejeitadas caso estejam danificadas e após cada injeção dado que a reutilização de agulhas está associada a um maior risco de lipodistrofia e a variações na quantidade injetada que dificultam o controlo glicémico. Para além disto, o fluxo da caneta deve ser testado e, no caso de suspensões, uma correta homogeneização deve ser posta em prática antes de cada administração⁸².

1.9 – Conclusão

A prevalência da DM tem crescido com o passar dos anos e mantém a tendência de aumentar o número de casos nos próximos anos. Aliado ao constante aparecimento de novos análogos de insulina é imprescindível o estudo contínuo dos novos medicamentos e das diferenças entre os mesmos de forma a encontrar a melhor solução para o utente e consequentemente melhorar a adesão à terapêutica. Isto implica que todos os profissionais de saúde estejam preparados para esclarecer qualquer dúvida dos utentes em relação a esta condição e o que esta acarreta. Com esta formação interna sinto que consegui transmitir informação sobre esta temática de uma forma simples e prática a todos os colaboradores da FC e assim contribuir para a melhoria da literacia da população da Diabetes Mellitus.

2 – Principal suplementação no tratamento da insónia

Enquadramento: *Este projeto surge da elevada prevalência de utentes que se dirigiam a farmácia à procura de obter o “comprimido para dormir” que já tomavam “há anos” e consistiam, na sua grande maioria, de benzodiazepinas ou fármacos-Z fortemente marcados no meu percurso académico de serem medicamentos que induzem facilmente a tolerância e dependência. De forma a melhorar a minha abordagem e transmissão de informação perante estes utentes, procurei educar-me sobre os suplementos mais comuns nas farmácias portuguesas para o tratamento da insónia. Assim, pensei em realizar um panfleto facilmente alcançável a todos os utentes, em que retratava formas alternativas como o recurso de suplementos de alimentares e a introdução a práticas não farmacológicas para um sono higiénico.*

2.1 – Introdução

O sono é fundamental para a recuperação e bem-estar físico e mental de qualquer pessoa, chegando a representar cerca de um terço da vida humana. Com o horário ativo de 24 horas por dia na sociedade atual e com o stress que advém da priorização da produtividade, o sono é normalmente enviado para segundo plano contribuindo para o aumento da prevalência de distúrbios de sono ou sono insatisfatório.

O sono não restaurador contribui para uma irritabilidade e sonolência excessiva no dia seguinte, com repercussões na saúde, aprendizagem, memória e atenção juntamente com o aumento do risco de acidentes no trabalho ou rodoviário influenciando imenso a qualidade de vida do indivíduo^{83,84}. Adicionalmente, existe uma associação entre o sono insuficiente e a presença de outras condições como depressão, hipertensão, diabetes tipo 2, refluxo gastroesofágico, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares⁸⁵.

A insónia é o distúrbio do sono mais comum e estima-se que aproximadamente um terço da população dos EUA refere sintomas de insónia ao longo do ano e, em Portugal 28,1% de pessoas com idade superior a 18 anos apresentam sintomas em pelo menos 3 dias por semana, sendo que estas queixas são observáveis em 50% das pessoas com idade superior a 65 anos^{86,87}.

A influência dos distúrbios do sono na saúde pública contribui para que os custos diretos da insónia amontem por volta dos 13,93 mil milhões de dólares sendo o custo do uso de medicamentos para o seu tratamento estimados em 2 mil milhões dólares⁸⁸. Isto requer

uma intervenção por parte dos profissionais de saúde na educação sobre a importância do sono e promoção da higiene do mesmo.

2.2 – Insónia

De acordo com a terceira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3), a insónia é definida por uma insatisfação na qualidade e/ou quantidade de sono devido a dificuldade em iniciar o sono, em manter o mesmo ou por acordar antes do horário desejado resultando em repercussões nas atividades diurnas de um indivíduo quando existem as condições adequadas para um sono restaurador⁸⁹.

A insónia pode ser também classificada em relação à sua duração e é considerada crónica quando está presente em 3 três noites de uma semana durante 3 meses ou aguda quando se trata de uma duração inferior⁸⁹.

Esta condição afeta indivíduos de qualquer idade, mas é mais prevalente em mulheres especialmente após atingirem a menopausa e em idosos (idade superior a 65 anos) cujos ciclos de sono estão normalmente alterados⁸⁶. Distúrbios do foro psicológico particularmente depressão mostram ter uma forte ligação para o desenvolvimento de insónia, contudo, o inverso também acontece sendo a insónia um importante fator de risco no diagnóstico de vários subtipos de depressão⁹⁰. Para além disto, o stress laboral e emocional e uso excessivo de cafeína, tabaco, álcool e substâncias estão igualmente implicados na alteração do sono⁸⁶.

Existem muitos estudos que procuram descrever as causas por trás da insónia, não havendo, porém, um consenso da comunidade científica na fisiopatologia da mesma.

Um destes estudos incide em vários fatores genéticos que foram identificados e implicados na predisposição para a insónia graças a estudos realizados em moscas *Drosophila* que apresentavam traços semelhantes à insónia em seres humanos e acredita-se que determinados padrões como sono leve são igualmente transmitidos à descendência mostrando um caráter hereditário na doença^{91,92}.

Outro modelo desenvolvido aponta para um estado de hiperexcitabilidade durante o dia que dificulta a iniciação e manutenção do sono. Alguns estudos indicam um excesso de atividade a nível central e periférico do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal influenciando os níveis de cortisol que estão relacionados com o ritmo circadiano e encontram-se elevados em indivíduos com insónia e noutros distúrbios como a depressão⁹³.

Adicionalmente, pode estar presente uma desregulação molecular na secreção de substâncias que promovem o sono essencialmente o ácido gama-aminobutírico (GABA) mas

também a adenosina, serotonina, melatonina e a prostaglandina D2, em relação às moléculas que favorecem o estado de alerta como catecolaminas, histamina e a orexina⁹⁴.

Por fim, o modelo dos “3P” (predisposição, precipitação e perpetuação) que reflete a existência de fatores de predisposição (idade, sexo) que após um fator precipitante nomeadamente eventos de elevado stress ou disruptivos do ciclo normal do sono (morte familiar ou trabalho por turnos noturnos, por exemplo) leva a incidentes agudos de insónia que são perpetuados por comportamentos de má adaptação tal como a realização de sestas durante o dia que resulta na falta de sono à noite e consequente manutenção da insónia⁹⁴.

2.3 – Prevenção e tratamento não farmacológico

As medidas incluídas dentro deste subtema visam educar acerca das causas e combater os comportamentos que perpetuam a doença no indivíduo.

A preocupação excessiva sobre a insónia leva à conceção de atitudes negativas em relação ao próprio sono que, por sua vez, evolui para uma hiperexcitabilidade prévia ao ato de dormir. Assim, são feitas intervenções cognitivas de forma a alcançar estes pensamentos como fatores de perpetuação da insónia e moldá-los para ideais mais positivos. O recurso a técnicas de relaxamento como exercícios de respiração, meditação ou yoga podem ajudar a reduzir a ansiedade e o stress subjacente a estes indivíduos⁹⁵.

A higiene do sono é um conceito que introduz possíveis causas modificáveis da insónia, de forma que o utente as evite como a realização de exercício físico intenso, sestas, refeições pesadas ou consumo de estimulantes (café, tabaco, álcool) perto da hora de dormir. Também o acondicionamento do espaço como o excesso/ausência de luz e ruído, a temperatura ambiente e o conforto da cama podem ser fatores a ponderar para a preferência do utente⁹⁵.

De forma a condicionar a cama ao sono, é necessário limitar o tempo passado na mesma para equivaler ao tempo de sono, isto é, privilegiar o uso da cama somente quando existe sonolência e caso não adormecer passados 15 minutos, sair da divisão e voltar apenas quando estiver cansado novamente. Para além disso, é importante evitar cismar, ver televisão ou usar dispositivos (telemóvel, consolas) na cama como também é essencial seguir um horário de sono rigoroso independentemente da quantidade de horas dormidas⁹⁵.

A terapia cognitivo-comportamental para a insónia (CBTI) reúne as medidas anteriormente referidas aplicadas em múltiplas sessões numa duração de 6 a 8 semanas por profissionais de saúde especializados. Muitos estudos apontam que adesão à CBTI apresenta

melhores resultados a longo prazo em relação ao tratamento farmacológico e por isso é recomendada como o tratamento de primeira linha na insónia crónica⁹⁶.

2.4 – Tratamento farmacológico

Na primeira metade do século XX, os fármacos usados na insónia foram maioritariamente os barbitúricos que, de forma progressiva, foram abandonados devido à sua janela terapêutica estreita e elevado risco de overdose letal na sua toma⁹⁷.

Posteriormente, foram introduzidos novos fármacos com propriedades ansiolíticas, relaxantes e sedativas, as benzodiazepinas (BZD), que atuam num local alostérico dos recetores do GABA aumentando a sua atividade biológica. De seguida, na década de 90, foram aprovados os fármacos não-benzodiazepínicos (N-BZD) ou “fármacos-z”, que identicamente às BZD, melhoram a atividade do GABA ao ligarem-se ao mesmo recetor, desta vez, de uma forma mais seletiva às subunidades α_1 que estão associadas aos efeitos hipnóticos⁹⁸.

Ambas as classes representam os principais fármacos prescritos para o tratamento do distúrbio e estão fortemente associadas ao desenvolvimento de tolerância, dependência e consequente insónia ricochete, sendo, por isso, recomendadas apenas para uma duração curta de tratamento (inferior a 4 semanas)⁹⁹.

Adicionalmente, é referido um risco de mortalidade aumentado na toma destes fármacos devido a efeitos adversos, nomeadamente tonturas, confusão e experiências de sonambulismo que acontecem, por exemplo, durante a condução de veículos e eleva a ocorrência de acidentes rodoviários. Também existe uma correlação na toma destes medicamentos e a queda, com consequente fratura óssea, especialmente relevante na população idosa⁹⁹.

Estas preocupações motivaram os médicos para a prescrição *off label* de medicamentos pertencentes a outras classes que apresentam efeitos sedativos nomeadamente antidepressivos e antipsicóticos devido à modulação dos sistemas histaminérgicos e serotoninérgicos⁹⁷.

Igualmente, existem anti-histamínicos de primeira geração que são utilizados para a insónia devido à sedação comumente observada nestes medicamentos, contudo, alguns anti-histamínicos estão sujeitos ao desenvolvimento de tolerância¹⁰⁰.

Mais recentemente, foram desenvolvidos fármacos que atuam nos recetores de melatonina, hormona naturalmente produzida que têm uma forte relação com o ciclo circadiano. Formulações contendo melatonina são consideradas suplementos alimentares

quando têm uma quantidade inferior a 2 miligramas e consideradas medicamentos quando o contrário está presente. Existem também agonistas sintéticos não aprovados na Europa como o Ramelteon que apresenta uma seletividade para os recetores de melatonina do tipo 1 e 2 superior à melatonina endógena¹⁰¹.

Antagonistas dos recetores de orexina como o suvorexant não estão ainda disponíveis no mercado português, mas exercem a sua ação ao contrariar a promoção do estado de vigília pela hormona orexina⁹⁸.

Por último, existem várias preparações fitoterapêuticas usadas no tratamento de problemas menores do sono por apresentarem efeitos sedativos. Entre estas, procuro referir a *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, e *Passiflora incarnata* e também identificar os mecanismos de ação assentes nos efeitos promotores do sono observáveis que refletem o seu vasto uso tradicional.

Na tabela seguinte (tabela 5), está representado um resumo com exemplos das várias terapêuticas farmacológicas juntamente com o seu mecanismo de ação.

Tabela 5 – Tratamento farmacológico na insónia⁹⁸.

Classe	Mecanismo de ação	Exemplos
Benzodiazepinas	Potenciam a atividade do GABA	Lorazepam, oxazepam, clonazepam
Fármacos Z	Potenciam a atividade do GABA	Zolpidem
Antagonistas dos recetores de orexina	Bloqueiam a atividade da orexina	Suvorexant
Agonistas dos recetores de melatonina	Ativam os recetores de melatonina	Ramelteon
Anti-histamínicos	Bloqueio dos recetores de histamina H ₁	Doxilamina, difenidramina
Antidepressivos	Bloqueio dos recetores de histamina H ₁ , bloqueio da recaptação da serotonina	Doxepina, Mirtazapina Trazodona
Antipsicóticos	Bloqueio dos recetores histamina H ₁ , Bloqueio da recaptação da serotonina	Quetiapina, olanzapina

2.5 – Suplementos Alimentares

2.5.1 – Melatonina

A melatonina é uma hormona naturalmente produzida e está disponível na forma de medicamento e de suplemento alimentar para o tratamento de distúrbios do sono. Nos animais diurnos como os humanos, o ritmo circadiano na libertação de melatonina está estreitamente sincronizado com o nosso horário de sono, isto é, a concentração plasmática

está aumentada na proximidade das horas de sono e diminuída nas horas de vigília, constituindo um esquema de libertação muito característico que está representado na figura 9¹⁰².

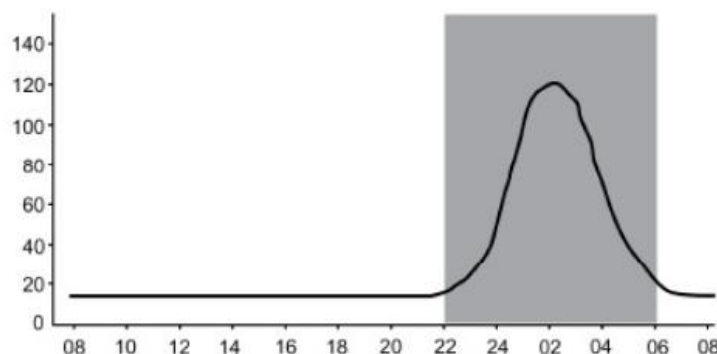


Figura 9 - Representação das concentrações normais de melatonina durante 24 horas¹⁰².

A síntese da melatonina está esquematizada na figura 10. Esta hormona é produzida na glândula pineal a partir do aminoácido triptofano que após hidroxilação e descarboxilação é transformado em serotonina que, por sua vez, sofre a ação da enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AA-NAT) e de uma metilação para a obtenção final de melatonina. A enzima AA-NAT é considerada o passo limitante na síntese da melatonina porque, de forma similar à hormona, observou-se que os seus níveis são mínimos durante o dia e mais elevados à noite¹⁰³.

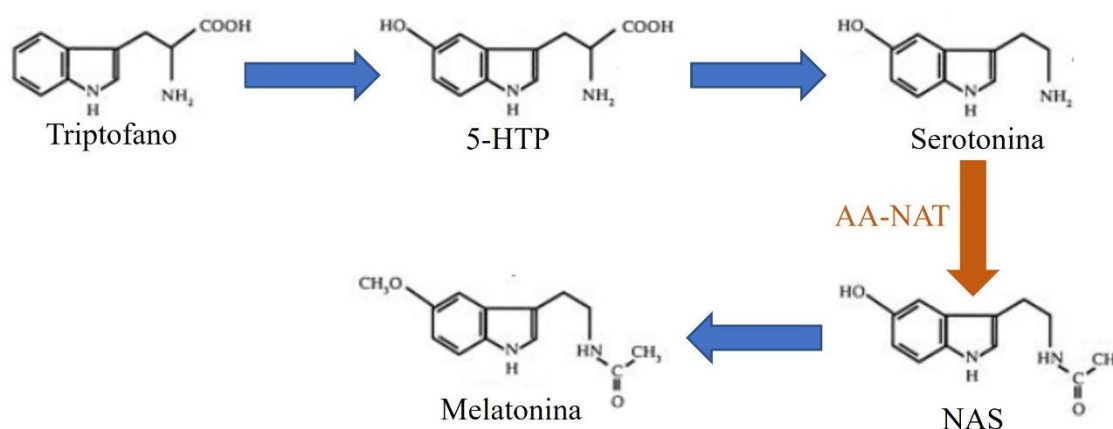


Figura 10 – Representação da síntese de melatonina e da sua estrutura molecular. A castanho está indicado o passo onde a enzima AA-NAT está envolvida. 5-HTP - 5-hidroxitriptofano, NAS - N-Acetil Serotonina

Os mecanismos fisiológicos relacionados com a secreção de melatonina estão assentes na existência de células nervosas sensíveis à luz na retina que consoante a quantidade de luz enviam sinais ao núcleo supraquiasmático que regula os ritmos circadianos e constitui o nosso relógio biológico. Desta forma, na ausência de luz, ocorre uma

estimulação na libertação de noradrenalina que vai acionar a enzima AA-NAT a exercer a sua atividade e consequente secreção de melatonina que é rapidamente absorvida e transportada pela corrente sanguínea. Este processo é inibido na presença de luz e mostra a correlação desta hormona com o ciclo dia/noite¹⁰⁴.

A melatonina exerce a sua ação ao ligar-se aos seus recetores, o MT₁ presente no cérebro principalmente a nível do núcleo supraquiasmático e o recetor MT₂ maioritariamente expresso na retina, mas também no cérebro¹⁰⁴. Estudos apontam que o recetor MT₁ é o responsável pelos efeitos promotores do sono da melatonina devido à inibição da atividade neuronal cerebral enquanto o recetor MT₂ está relacionado com a regulação do ritmo circadiano¹⁰⁵

Em suma, de acordo com algumas *guidelines* para o tratamento da insónia, os utentes preferem o uso deste suplemento comparado à não utilização uma vez que a melatonina mostra ter efeito na redução do tempo necessário para adormecer já que consegue precipitar e resincronizar o sono após a sua atuação⁹⁷. Isto é de especial importância em utentes cegos ou com ritmos circadianos deficientes nomeadamente devido a trabalhos de turnos à noite, a viagens de avião longas que causem *jet lag* ou até em certos distúrbios de insónia como o distúrbio de fase do sono atrasada em que o ritmo circadiano é superior ao ciclo normal de vinte e quatro horas^{106,107}.

2.5.2 – *Valeriana officinalis*

A valeriana é o termo comum para o produto fitoterapêutico tradicional que constitui o uso das raízes da planta *Valeriana officinalis* pelos seus aparentes efeitos ansiolíticos e sedativos. Na planta foram identificados vários compostos químicos nomeadamente valpotriatos (valtrato, dihidrovaltrato), sesquiterpenos (ácido valerénico), lignanas, alcalóides e neurotransmissores como o GABA e, pensa-se que a ação sedativa está assente numa atividade sinérgica destes mesmos compostos. No entanto, é largamente aceite que os principais compostos passíveis de causar a ação sedativa da valeriana são o ácido valerénico e os valpotriatos representados na figura seguinte (figura 11)¹⁰⁸.

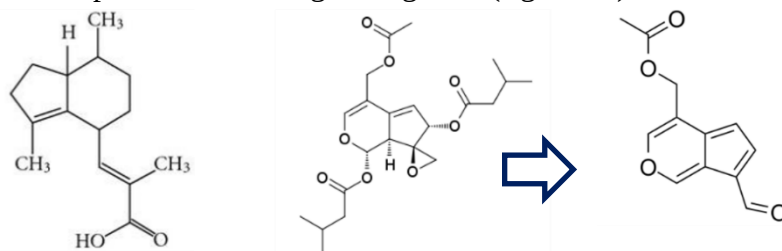


Figura 11 - Estrutura química dos principais constituintes bioativos da valeriana. O baldrianal corresponde ao produto da hidrólise do valtrato.

O mecanismo de ação responsável pelo efeito sedativo da valeriana supõe-se ser similar ao das BZD, através da modulação do GABA. O GABA é o nosso principal neurotransmissor inibitório que atua interagindo com o seu recetor constituído normalmente por cinco subunidades (2α , 2β e 1γ). A sua interação com o recetor provoca a abertura do canal de iões Cl^- , que ao entrarem no neurónio, diminuem o potencial de ação do mesmo, inibindo a propagação de estímulos nervosos. As BZD potenciam a ligação do GABA ao recetor prologando a abertura do canal devido à sua ligação à subunidade γ do recetor enquanto a valeriana exerce este efeito pela sua ligação à subunidade β ¹⁰⁹. Adicionalmente, o extrato da valeriana mostra ter uma ação *in vitro* no metabolismo do GABA que poderá resultar num aumento da disponibilidade do neurotransmissor¹¹⁰. Por outro lado, estão também descritos possíveis mecanismos que podem contribuir uma ação promotora do sono como o agonismo dos recetores de serotonina (5-HT_{5a}) no núcleo suprasquiasmático e agonismo de recetores de adenosina (A_1) cerebrais^{111,112}.

A valeriana pode, de uma forma aditiva, potenciar a ação de outros sedativos e anestésicos pelo que a sua utilização concomitante deve ser realizada com precaução e referida ao médico¹¹³.

Alguns estudos foram realizados com o intuito de avaliar o uso do extrato de valeriana para tratar sintomas de abstinência após uso crónico de BZD. Estudos em ratos revelam o potencial desta erva no tratamento destes sintomas após a descontinuação de diazepam¹¹⁴. Adicionando, realizou-se um estudo em 19 indivíduos que assumiam a utilização diária de BZD durante o mínimo de dois anos e concluiu-se que o uso deste extrato aponta para uma melhoria na qualidade de sono, apesar de ter resultado no atraso do início do mesmo¹¹⁵. Deste modo, mais estudos com uma maior amostra são necessários para demonstrar o potencial uso deste extrato na descontinuação de BZD. Contrariamente, alguns *case reports* referem que após a administração continuada de doses elevadas de valeriana, existe a probabilidade desta planta também estar associada a sintomas de abstinência¹¹⁶.

Assim sendo, a valeriana apresenta potencial na melhoria da qualidade do sono, mas as evidências de estudos clínicos para comprovar esta atividade são inconclusivas. Isto sugere que são ainda necessários mais estudos, com controlo nos critérios de avaliação, no tipo e dosagem do extrato como também no aumento do tamanho da amostra utilizada¹¹⁷.

2.5.3 – *Humulus lupulus*

Lúpulo é uma planta dióica da espécie *Humulus lupulus* pertencente à família das *Cannabaceae*, cujas flores da planta feminina são conhecidas de participar no fabrico da

cerveja, são também tradicionalmente usadas no tratamento de distúrbios do sono¹¹⁸. O mecanismo responsável pelo efeito sedativo não está ainda bem definido, mas vários estudos indicam a influência de vários componentes da planta para esta ação.

A resina presente nas flores de *Humulus lupulus* contem derivados prenilados do floroglucinol, também denominados de ácidos α . Destes ácidos, o composto mais abundante na planta trata-se da humulona (figura 10) que, em vários estudos, demonstrou uma modulação positiva na ação do GABA. Esta potenciação da atividade do GABA mostrou ser independente da presença das subunidades γ e δ do recetor dado que a humulona demonstrou um efeito semelhante em recetores que apresentavam somente as subunidades α e β evidenciado o potencial destas subunidades como o local de ligação da molécula. No entanto, foi observada uma maior potência nos recetores que continham a subunidade δ ¹¹⁹.

Relativamente aos compostos bioativos, o xanthohumol e os seus metabolitos isoxanthohumol, 6-prenilnaringenina e 8-prenilnaringenina constituem os principais flavonoides presentes na planta e estão representados na figura 12¹²⁰.

Num ensaio realizado para avaliar o deslocamento de um bloqueador não competitivo do recetor GABA observou-se que os flavonoides xanthohumol, isoxanthohumol e 8-prenilnaringenina promoveram esse efeito, evidenciando a sua contribuição na modulação positiva do neurotransmissor¹²¹. Para além disso, foi observado que a adição de flumazenil (antagonista do recetor do GABA no local de ligação das BZD) não interferiu nesta atividade, o que indica que o local de ação destes compostos não equivale ao local de ação das BZD¹²¹.

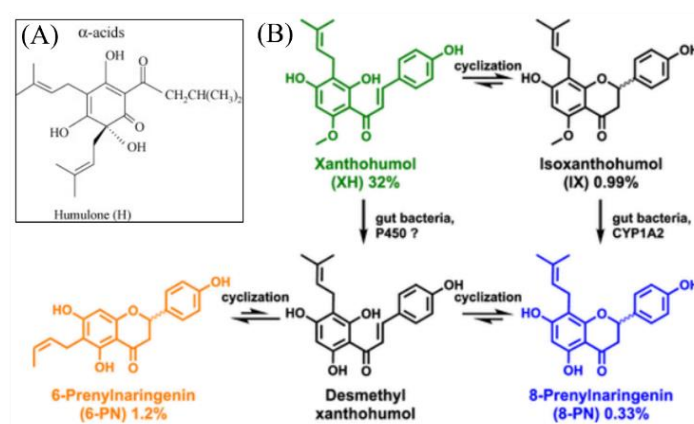


Figura 12 - (A) Estrutura molecular da humulona¹¹⁸. (B) Estrutura molecular e metabolismo dos flavonóides encontrados na *Humulus lupulus*¹²⁰.

Curiosamente, o flavonoide 6-prenilnaringenina apresentou ter um efeito no deslocamento de flunitrazepam (uma BZD) e de um agonista inverso do local de ligação das BZD sendo que a sua ação alostérica positiva do GABA mostrou ser independente da sua ligação a esse mesmo local. Isto poderá indicar que este flavonoide possui um modo de ação duplo no recetor do GABA¹²².

Foram também analisados os efeitos após a administração de um extrato de lúpulo a ratos que tiveram o sono induzido por pentobarbital e observou-se que tanto o tempo necessário para adormecer foi reduzido como o tempo total de sono foi prolongado indicando o potencial sedativo desta planta¹²³.

Por último, existem alguns estudos que procuraram analisar a ação ansiolítica e sedativa de *Humulus lupulus*; dois deles relatam que o uso de cerveja não alcoólica mostrou melhorias na qualidade do sono dos participantes e outro, relativamente a um suplemento disponível no mercado, demonstra uma redução nos níveis de ansiedade e stress na população da amostra^{124,125,126}.

2.5.4 – *Passiflora incarnata*

A *Passiflora incarnata*, também conhecida por flor-da-paixão, é usada em fitoterapia como um agente ansiolítico e sedativo. Atualmente, ainda não foi possível identificar os compostos responsáveis pelos efeitos terapêuticos da planta, mas sabe-se que é constituída, em grande parte, por flavonas C-glicosiladas e também por glicosídeos cianogénicos e alcaloides indólicos^{127,128}.

Foram conduzidos estudos na procura de esclarecer os mecanismos pelos quais a *Passiflora incarnata* exerce a sua atividade. Foi observado que o extrato aquoso da planta induziu o sono em ratos após a administração de uma dose de pentobarbital inferior à sua dose hipnótica, o que indica que o extrato potenciou o efeito sedativo deste fármaco¹²⁹.

Noutro estudo, utilizando o teste do labirinto em cruz elevado, analisou-se o comportamento dos ratos seguido da administração de diazepam (BZD), de buspirona (agonista dos recetores de serotonina 5-HT_{1A}), de um extrato da planta isolado e também acompanhado por flumazenil ou por um antagonista dos recetores de serotonina 5-HT_{1A}¹³⁰. Os resultados estão representados na figura seguinte (figura 13).

Tanto o diazepam como o extrato de *Passiflora incarnata* aumentaram o número de entradas e o tempo que os ratos permaneceram nos campos abertos do labirinto que coloca em evidência o seu potencial ansiolítico. O antagonista dos recetores serotoninérgicos não influenciou a atividade do extrato, contudo, o mesmo não se constatou para o fármaco

flumazenil uma vez que com a sua administração os resultados não diferem do controlo. Isto potencialmente significa que a planta *Passiflora incarnata* atua no mesmo local de ação que as BZD¹³⁰.

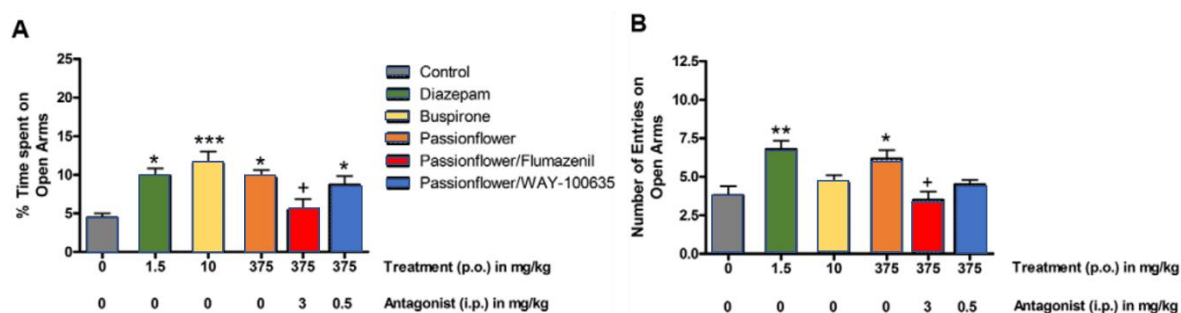


Figura 13 - Resultados do teste do labirinto em cruz elevado de na avaliação da atividade ansiolítica de um extrato de *Passiflora incarnata*. (A) Tempo permanecido nos campos abertos. (B) Número de entradas nos campos abertos. Esquema de cores: controlo (cinzento), diazepam (verde), buspirona (amarelo), extrato de *Passiflora incarnata* (laranja), extrato + flumazenil (vermelho) e extrato + antagonista dos recetores de serotonina 5-HT_{1A} (azul)¹³⁰.

Um ensaio que avaliou a qualidade do sono após a administração de um extrato de *Passiflora incarnata* ao longo de duas semanas, concluiu que os participantes mostraram uma melhoria no tempo total de sono comparativamente ao controlo, evidenciando o potencial clínico desta planta no tratamento da insónia¹³¹.

Adicionalmente, em estudos antigos realizados em animais, alcaloides indólicos presentes na planta foram descritos como capazes de exercer contrações uterinas pelo que a utilização deste suplemento não é recomendada em grávidas¹³².

2.6 - Conclusão

A insónia é uma condição deveras prevalente na população e reflete uma menor qualidade de vida dos utentes como também um impacto económico na sociedade. A CBTI deve ser referida e idealmente implementada em simultâneo com as restantes terapêuticas para esta patologia, sendo que a utilização de BZD e N-BZD deve ser restrita a um tratamento pontual ou de curta duração para diminuir o risco de tolerância e dependência.

A suplementação com melatonina revela ser útil no tratamento de vários distúrbios do sono uma vez que sincroniza a precipitação do sono com o nosso ritmo circadiano. Já os produtos fitoterapêuticos como a *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus* e a *Passiflora incarnata* mostram os seus efeitos através da modulação dos níveis do GABA devido à atuação em diferentes locais do seu recetor.

Suplementos de plantas para o tratamento de problemas de sono são amplamente reconhecidos devido à sua utilização tradicional e o fácil acesso a estes. Vários estudos demonstram os mecanismos de ação pelos quais são prováveis de exercer e alguns ensaios evidenciam a eficácia clínica destes compostos no tratamento da insónia apesar de existirem muitos estudos que apontem para a baixa qualidade destas evidências⁹⁹. Assim sendo, a utilização de suplementos no tratamento de distúrbios do sono é plausível, contudo, a realização de mais estudos que explorem o efeito clínico destes suplementos numa amostra mais representativa durante um período mais longo, como também análises de diferentes dosagens destes extratos são necessários para suportar o uso clínico destes e investigar a ocorrência de efeitos adversos.

Assim, de forma a concluir, os farmacêuticos podem recorrer à promoção de suplementação, numa fase inicial, aliada a terapêutica não farmacológica como a prática de higiene do sono para impedir a evolução da doença e, consequentemente, os impactos socioeconómicos associados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estágio curricular constituiu uma importante etapa no meu percurso académico uma vez que, através deste, pude integrar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso com a sua prática no mundo de trabalho. Ao longo dos seis meses contactei em primeira mão com a realidade da profissão farmacêutica no contexto comunitário e hospitalar, aprofundando competências abordadas durante os anos de estudo que permitiu um crescimento a nível pessoal e profissional.

Na farmácia comunitária é notável o papel que o farmacêutico preenche na sociedade, na medida em que, ao estar facilmente acessível para a maioria da população, é uma das primeiras linhas quando se trata de cuidados de saúde podendo prestar variados serviços, aconselhamento sobre inúmeras temáticas como também a promoção do uso racional do medicamento com o intuito da melhoria da qualidade de vida dos utentes.

No contexto hospitalar, apesar de não haver uma interação direta com a comunidade, os farmacêuticos desempenham uma função igualmente fundamental já que apresentam a responsabilidade de garantir a medicação, na prescrição correta para maximizar o benefício da terapêutica e consequentemente o bem-estar dos utentes do hospital.

Concluo este relatório com inteira noção do valor considerável que este estágio curricular me deu para iniciar a entrada no mercado de trabalho, mas sem esquecer que grande parte do trabalho de um farmacêutico é um processo contínuo de formação, aprendizagem e contribuição na educação dos utentes com vista à melhoria da literacia em saúde da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei nº 168/2007, Série I de 2007-08-31, páginas 6083 - 6091.
2. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Minidiab.
3. Drugbank (2021). Glipizide. Drugbank online [online]. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB01067>. Acedido a 16/06/2022
4. Sola, D. *et al* (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. Archives of Medical Science. 11(4), 840–848.
5. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Gliclazida Alter.
6. Melander, A. e Wåhlin-Boll, E. (1983). Clinical pharmacology of glipizide. The American Journal of Medicine. 75(5), 41–45.
7. Dhesi, M. *et al* (2022). Tramadol. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537060/>. Acedido a 16/06/2022
8. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Tramadol Aurovitas.
9. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Metoclopramida Labesfal.
10. Isola, S. *et al* (2022). Metoclopramide. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/>. Acedido a 16/06/2022
11. Sanger, G. J. e Andrews, P. L. R. (2018). A History of Drug Discovery for Treatment of Nausea and Vomiting and the Implications for Future Research. Frontier in Pharmacology. 9, 913.
12. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Eliquis.
13. Alfaro, R. A. e Davis, D. D. (2022). Diclofenac. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/>. Acedido a 17/06/2022
14. Zhao-Fleming, H. *et al* (2018). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis. Burns & Trauma. 6, 25.
15. Interaction Checker. Apixaban and diclofenac. Drugs.com [online]. Disponível em https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3438-16026,869-0. Acedido em 17/06/2022

16. Aldini, G. *et al* (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research*. 52(7), 751–762.
17. Zanasi, A. *et al* (2015). Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 10(1), 19.
18. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Levotuss.
19. Drugbank (2022). Pilocarpine. Drugbank [online]. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB01085>. Acedido a 10/09/2022.
20. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Miochol.
21. Pinheiro, G. K. L. O. *et al* (2018). Nature as a source of drugs for ophthalmology. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 81(5), 443–454.
22. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Vancomicina Hikma.
23. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Megestrol Generis.
24. Manikkuttiyil, C. e Nguyen, H. (2022). Megestrol. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559205/>. Acedido a 10/09/2022
25. World Health Organization. Diabetes [online]. Disponível em https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Acedido a 12/05/2022.
26. Williams R. *et al* (2019). IDF Diabetes Atlas. 9ª edição. International Diabetes Federation.
27. Raposo, J. F. (2020). Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018*. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 15(1), 19-27.
28. Baynest, H. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolism*. 6, 5.
29. Katzung, B. *et al* (2012). Basic & Clinical Pharmacology. 12ª edição. The McGraw-Hill Companies.
30. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma nº 002/2011, de 14 de janeiro.
31. Laguipo, A. B. B. Diabetes Mellitus Subtypes. News Medical [online]. Disponível em <https://www.news-medical.net/health/Diabetes-Mellitus-Subtypes.aspx>. Acedido em 12/05/2022

32. Diabetes Education Online. What is type 1 Diabetes? [online]. Disponível em <https://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/understanding-type-1-diabetes/what-is-type-1-diabetes/>. Acedido em 12/05/2022
33. Cho, J. H. *et al* (2011). β -cell mass in people with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2(1), 6–17.
34. Quintanilla Rodriguez, B. S. e Mahdy, H. (2022). Gestational Diabetes. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>. Acedido a 12/05/2022
35. Centers for Disease and Control Prevention (CDC). Gestational Diabetes [online]. Disponível em <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>. Acedido a 12/05/2022.
36. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). ABC DA DIABETES [online]. Disponível em <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>. Acedido a 14/05/2022.
37. American Diabetes Association. Diabetes & DKA (Ketoacidosis). Diabetes complications [online]. Disponível em <https://diabetes.org/diabetes/dka-ketoacidosis-ketones>. Acedido a 14/05/2022
38. Centers for Disease and Control Prevention (CDC). Diabetes Symptoms [online]. Disponível em <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/symptoms.html>. Acedido a 14/05/2022.
39. Nguyen, D. V. *et al* (2012). Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 3, 170.
40. Kay, A. M. *et al* (2016). The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *Journal of Diabetes Research*. 2016, 6809703.
41. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). Complicações [online]. Disponível em <https://apdp.pt/diabetes/complicacoes/#1553522662966-e3d5fc0e-336f>. Acedido a 14/05/2022.
42. Diabetes UK. Diabetes Treatments [online]. Disponível em <https://www.diabetes.org.uk/diabetes-the-basics/diabetes-treatments>. Acedido em 15/05/2022.
43. Raveendran, A. *et al* (2018). Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *European Endocrinology*. 14(2), 31–39.
44. Gerald E. (2006). Novas Terapêuticas da Diabetes Para Além da Insulina. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 3, 22-26.

45. Sapra, A. e Bhandari, P. (2022). Diabetes Mellitus. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>. Acedido a 15/05/2022
46. Ganesan, K. *et al* (2022). Oral Hypoglycemic Medications. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>. Acedido a 15/05/2022
47. Thota, S. e Akbar, A. (2022). Insulin. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560688/>. Acedido a 15/05/2022
48. Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. The Clinical Biochemist. Reviews. 26(2), 19–39.
49. Stöckli, J. *et al* (2011). GLUT4 exocytosis. Journal of Cell Science. 124(24), 4147–4159.
50. Diabetes Education Online. Controlling blood sugar [online]. Disponível em <https://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/understanding-type-1-diabetes/how-the-body-processes-sugar/controlling-blood-sugar/>. Acedido em 15/05/2022
51. Weiss, M. *et al* (2014). Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. Endotext.
52. Kitabchi A. E. (1977). Proinsulin and C-peptide: a review. Metabolism: clinical and experimental. 26(5), 547–587.
53. American Diabetes Association. Insulin Basics [online]. Disponível em <https://diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics>. Acedido a 15/05/2022
54. Weiss M. A. (2009). The structure and function of insulin: decoding the TR transition. Vitamins and Hormones. 80, 33–49.
55. Patel S. *et al* (2018). Insulin. Education Portal of Protein Data Bank [online]. Disponível em <https://pdb101.rcsb.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/insulin/insulin>. Acedido em 21/05/2022
56. Cheng, R. *et al* (2021). The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 320(5), E886–E890.
57. Furman B. L. (2017) Aspart Insulin. Reference Module in Biomedical Sciences.
58. Haahr, H. e Heise, T. (2020). Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. Clinical Pharmacokinetics. 59(2), 155–172.
59. Březina, K. *et al* (2018). Can Arginine Inhibit Insulin Aggregation? A Combined Protein Crystallography, Capillary Electrophoresis, and Molecular Simulation Study. The Journal of Physical Chemistry. B. 122(44), 10069–10076.

60. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Fiasp.
61. Pires, A. C. e Chacra, A. R. (2008). Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 52(2), 268–278.
62. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Humalog.
63. Applefield, D. e Krishnan, S. (2022). Protamine. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547753/>. Acedido a 18/05/2022
64. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Lyumjev.
65. Zare, P. e Heller, D. (2022). Treprostinil. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545152/>. Acedido a 18/05/2022
66. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Apidra.
67. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Insuman Rapid e Insuman Basal.
68. Heise, T. e Mathieu, C. (2017). Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 19(1), 3–12.
69. Jehle, P. M. *et al* (1999). Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 354(9190), 1604–1607.
70. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Insulatard.
71. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Humulin NPH.
72. Cunningham, A. M. e Freeman, A. M. (2022). Glargine Insulin. StatPearls [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>. Acedido a 20/05/2022
73. Hartman I. (2008). Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clinical Medicine & Research*. 6(2), 54–67.
74. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Lantus.
75. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Semglee.

76. Viatris. Discover Semglee [online]. Disponível em <https://www.semglee.com/>. Acedido a 20/05/2022.
77. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento - Tresiba.
78. Tambascia, M. A. e Eliaschewitz, F. G. (2015). Degludec: the new ultra-long insulin analogue. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 7, 57.
79. Heise, T. e Meneghini, L. F. (2014). Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocrine Practice*. 20(1), 75–83.
80. Bajaj, H. S. *et al* (2021). Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 44(7), 1586–1594.
81. Radermecker, R. P. *et al* (2007). Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *American Journal of Clinical Dermatology*. 8(1), 21–28.
82. Sousa Z. *et al* (2019). Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 14(3), 120-128.
83. Crowley K. (2011). Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychology Review*. 21(1), 41–53.
84. Roth T. (2007). Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 3(5), S7–S10.
85. Bollu, P. C. e Kaur, H. (2019). Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Missouri Medicine*. 116(1), 68–75.
86. Dopheide J. A. (2020). Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *The American Journal of Managed Care*. 26(4), S76–S84.
87. Ohayon, M. M. e Paiva, T. (2005). Global sleep dissatisfaction for the assessment of insomnia severity in the general population of Portugal. *Sleep Medicine*. 6(5), 435–441.
88. Sateia, M. J. e Buysse, D. J. (2010). Insomnia: Diagnosis and treatment. *Informa Healthcare. Socioeconomic Impact of Insomnia*. 19-30.
89. Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 146(5), 1387–1394.
90. Ancoli-Israel, S. e Cooke, J. R. (2005). Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(7), S264–S271.

91. Seugnet, L. *et al* (2009). Identifying sleep regulatory genes using a *Drosophila* model of insomnia. *The Journal of Neuroscience*. 29(22), 7148–7157.
92. Partinen, M. *et al* (1983). Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep*. 6(3), 179–185.
93. Roth, T. *et al* (2007). Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Medicine Reviews*. 11(1), 71–79.
94. Levenson, J. C. *et al* (2015). The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 147(4), 1179–1192.
95. Williams, J. *et al* (2013). Cognitive behavioral treatment of insomnia. *Chest*. 143(2), 554–565.
96. Trauer, J. M. *et al* (2015). Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 163(3), 191–204.
97. Sateia, M. J. *et al* (2017). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 13(2), 307–349.
98. Lie, J. D. *et al* (2015). Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*. 40(11), 759–771.
99. Riemann, D. *et al* (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 26(6), 675–700.
100. Vande Griend, J. P. e Anderson, S. L. (2012). Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *Journal of the American Pharmacists Association*. 52(6), 210–219.
101. Kaur, H. *et al* (2022). Chronic Insomnia. *StatPearls* [online]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>. Acedido a 27/09/2022.
102. Tordjman, S. *et al* (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*. 15(3), 434–443.
103. Simonneaux, V. e Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological Reviews*. 55(2), 325–395.
104. Brzezinski A. (1997). Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*. 336(3), 186–195.
105. Dubocovich M. L. (2007). Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*. 8(3), 34–42.

106. Ferracioli-Oda, E. *et al* (2013). Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One*. 8(5), 63773.
107. Auld, F. *et al* (2017). Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 34, 10–22.
108. Patočka, J. e Jakl, J. (2010). Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of Applied Biomedicine*. 8(1), 11–18.
109. Benke, D. *et al* (2009). GABA(A) receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 56(1), 174–181.
110. Awad, R. *et al* (2007). Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the (gamma)-aminobutyric acid (GABA) system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 85(9), 933–942.
111. Dietz, B. M. *et al* (2005). Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. *Brain research. Molecular Brain Research*. 138(2), 191–197.
112. Schumacher, B. *et al* (2002). Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A₁ adenosine receptors. *Journal of Natural Products*. 65(10), 1479–1485.
113. Houghton P. J. (1999). The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 51(5), 505–512.
114. Andreatini, R. e Leite, J. R. (1994). Effect of valepotriates on the behavior of rats in the elevated plus-maze during diazepam withdrawal. *European Journal of Pharmacology*. 260(2-3), 233–235.
115. Poyares, D. *et al* (2002). Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 26(3), 539–545.
116. Burke, H. *et al* (2020). Delirium After Withdrawal From Valerian Root: A Case Report. *Psychosomatics*. 61(6), 787–790.
117. Bent, S. *et al* (2006). Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 119(12), 1005–1012.
118. Zanolli, P. e Zavatti, M. (2008). Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 116(3), 383–396.
119. Benkherouf, A. Y. *et al* (2020). Humulone Modulation of GABA_A Receptors and Its Role in Hops Sleep-Promoting Activity. *Frontiers in Neuroscience*. 14, 594708.

120. Bolton, J. L. *et al* (2019). The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chemical Research in Toxicology*. 32(2), 222–233.
121. Benkherouf, A. *et al* (2019). Positive allosteric modulation of native and recombinant GABA_A receptors by hops prenylflavonoids. *European Journal of Pharmacology*. 852, 34–41.
122. Benkherouf, A. *et al* (2020). Hops compounds modulatory effects and 6-prenylnaringenin dual mode of action on GABA_A receptors. *European Journal of Pharmacology*. 873, 172962.
123. Min, B. *et al* (2021). GABA_A Receptor-Mediated Sleep-Promoting Effect of Saaz-Saphir Hops Mixture Containing Xanthohumol and Humulone. *Molecules*. 26(23), 7108.
124. Franco, L. *et al* (2012). The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. *PloS One*. 7(7), e37290.
125. Franco, L. *et al* (2014). Effect of non-alcoholic beer on Subjective Sleep Quality in a university stressed population. *Acta Physiologica Hungarica*. 101(3), 353–361.
126. Kyrou, I. *et al* (2017). Effects of a hops (*Humulus lupulus L.*) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones*. 16(2), 171–180.
127. Wohlmuth, H. *et al* (2010). Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata L.*). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 33(6), 1015–1018.
128. Miroddi, M. *et al* (2013). *Passiflora incarnata L.*: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*. 150(3), 791–804.
129. Soulimani, R. *et al* (1997). Behavioural effects of *Passiflora incarnata L.* and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology*. 57(1), 11–20.
130. Grundmann, O. *et al* (2008). Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*. 74(15), 1769–1773.
131. Lee, J. *et al* (2020). Effects of *Passiflora incarnata Linnaeus* on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 35(1), 29–35.

132. Ulbricht, C. *et al* (2008). An evidence-based systematic review of passion flower (*Passiflora incarnata* L.) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 5(3), 310–340.

ANEXOS

Anexo 1 – Exemplos de publicações nas redes sociais da Farmácia Cameira.



Anexo 2 – Formações assistidas durante o meu período de estágio

Tema	Organização	Duração	Data	Local
Aconselhamento em dermocosmética na farmácia comunitária	nowScience	3h	22 de fevereiro	Faculdade de Farmácia
O contributo da farmácia no auxílio do diagnóstico e tratamento de afeções vaginais	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	8 de março	online
Malnutrição – o inimigo silencioso do idoso na comunidade	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	10 de março	online
O papel do magnésio – Como e quando aconselhar a suplementação	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	22 de março	online
Intervenção da farmácia na pessoa com sarcopenia	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	29 de março	online
Noções básicas de saúde animal para um bom aconselhamento na farmácia	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	30 de março	online
Thiamidol, uma história de sucesso	Eucerin®	2h	31 de março	Hotel Crowne Plaza Porto
Cefaleia e enxaqueca: qual o papel da farmácia? Reatividade vs proatividade no aconselhamento	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	10 de maio	online
Rinite alérgica: Uma abordagem prática para reconhecer e aconselhar na farmácia	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	16 de maio	online
Abordagem prática da farmácia à pessoa com psoríase	Escola de pós-graduação em saúde e gestão	1h30	30 de maio	online

Anexo 3 – Formação Interna: Insulinas. Conceitos básicos e Administração.



Insulinas Conceitos básicos e Administração

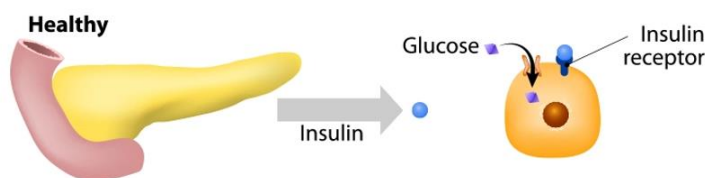


Camila Henriques
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Farmácia Cameira

Diabetes *Mellitus*

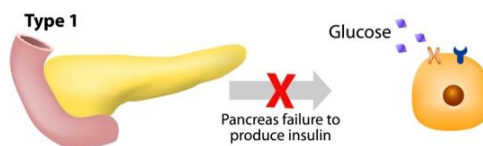
Doença crónica caracterizada por distúrbios metabólicos que resultam num elevado valor de glucose no sangue (hiperglicemia) durante longos períodos de tempo.



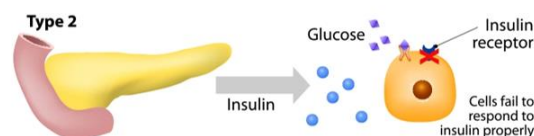
Organização Mundial da Saúde. *Diabetes*. Acedido em https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_3 a 10/05/2022.

Diabetes Mellitus

- **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)** – Associada a uma nula ou insuficiente produção de insulina. Insulinoterapia necessária para manter a vida. – 10% dos casos



- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)** – Associada a uma resistência periférica à insulina, pelo que as células respondem inadequadamente a valores normais desta hormona. - 90% casos



Organização Mundial da Saúde. *Diabetes*. Acedido em https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab-tab_3 a 10/05/2022.
Diabetes Education Online. *Insulin Analogs*. Acedido em <https://dic.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/types-of-insulin/insulin-analogs/> a 10/05/2022).

Diabetes Mellitus

Sintomas:

- Poliúria
- Polidipsia
- Fome constante
- Perda de peso não intencional
- Perturbações na visão
- Cansaço

Complicações microvasculares:

- Retinopatia
- Nefropatia
- Neuropatia

Complicações macrovasculares:

- Doença cardíaca isquémica
- Hipertensão arterial
- Doença vascular periférica
- Enfarte

Complicações Agudas:

- Cetoacidose diabética

Organização Mundial da Saúde. *Diabetes*. Acedido em https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab-tab_3 a 10/05/2022.
Centers for Disease Control and Prevention. (2021) *Diabetes Basics*. Acedido em <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/index.html> a 11/05/2022.

Terapêutica

Antidiabéticos orais	Agonistas do recetor GLP-1	Insulinas
• Biguanidas • Sulfonilureias • <u>Meglitinidas</u> • Glitazonas • Inibidores alfa-glicosidase • <u>Gliptinas</u> • Inibidores SGLT2 • Inibidores da DPP-4	• <u>Dulaglutido</u> • <u>Liraglutido</u> • <u>Semaglutido</u>	• De ação rápida • De ação curta • De ação intermédia • De ação longa

Ganesan, K. *et al* (2022) *Oral Hypoglycemic Medications*. StatPearls [online]. Acedido em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/> a 12/05/2022.
Collins, L. e Costell, R. (2022) *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists*. StatPearls [online]. Acedido em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/#:~:text=Glucagon%2Dlike%2Dpeptide%2D1%2Dagonists,and%20contraindications%20for%20these%20drugs.> a 12/05/2022.

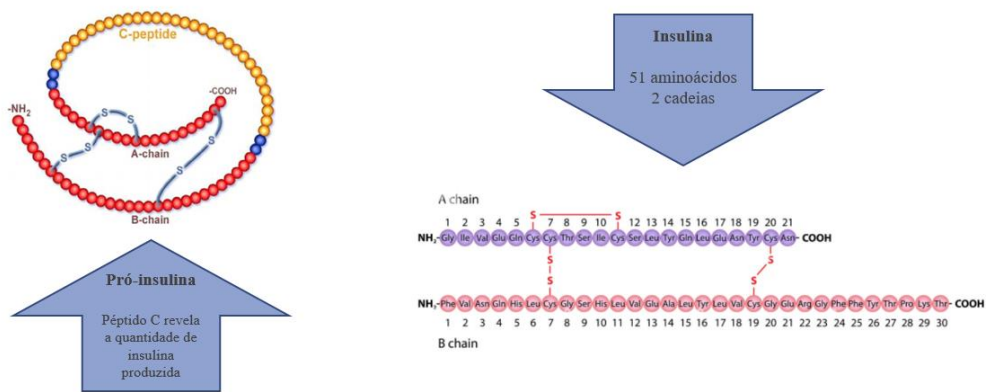


Insulina

- Principal hormona anabólica produzida pelas células beta do pâncreas presentes nas ilhotas de Langerhans.
- Libertada quando há um aumento dos níveis de glucose no sangue de forma a promover a entrada desta nas células e consequente produção de energia.
- Mantém níveis de glucose dentro de valores fisiológicos (70-100 mg/dL em jejum ou <140 mg/dL 2 horas após refeição).
- Regula o metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e lípidos:
 - Fígado – Glicogénese e lipogénese;
 - Músculo – Aumento da recaptção da glucose;
 - Adipócitos – Lipogénese.

American Diabetes Association. *Insulin Basics*. Acedido em <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics> a 13/05/2022.
Diabetes Education Online. *Insulin Analogs*. Acedido em <https://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type-1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/types-of-insulin/insulin-analogs/> a 10/05/2022.

Insulina

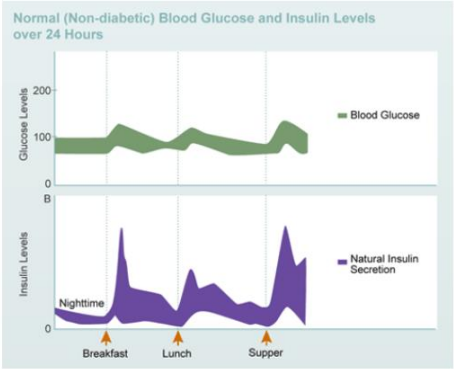


American Diabetes Association. *Insulin Basics*. Acedido em <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/insulin-other-injectables/insulin-basics> a 13/05/2022.

Insulina

Insulina basal – Ao longo da noite e entre refeições os valores de insulina no sangue encontram-se reduzidos e constantes permitindo a quebra de glicogénio em glicose para ser utilizada pelo organismo.

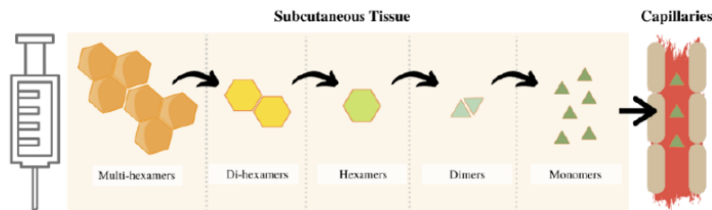
Insulina prandial ou b́olus – Pico de insulina que é libertada durante a refeição para combater o aumento de açúcar no sangue.



Organização Mundial da Saúde. *Diabetes*. Acedido em https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_3 a 10/05/2022.
Diabetes Education Online. *Insulin Analogs*. Acedido em <https://dte.ucsf.edu/types-of-diabetes/type1/treatment-of-type-1-diabetes/medications-and-therapies/type-1-insulin-therapy/types-of-insulin/insulin-analogs/> a 10/05/2022.

Insulina

Após estímulo, a insulina é libertada das células beta pancreáticas em forma de hexâmeros que rapidamente se dissociam em dímeros e monómeros, sendo este último o responsável pela ligação ao recetor e subsequente exercer da função.



O equilíbrio hexâmero-monomero pode ser influenciado – atrasando ou acelerando este processo dá-se origem a insulinas de rápida ou longa ação.

O passo limitante na absorção das injeções subcutâneas de insulina é a dissociação dos hexâmeros em estruturas mais simples.

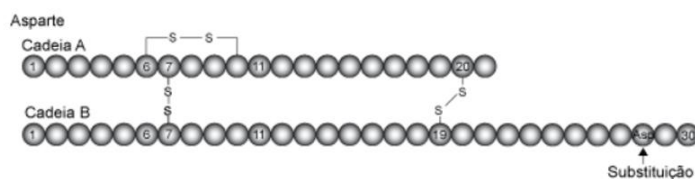
Chang, R. et al (2021) The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism. American Journal of Physiology. P 886-890
Educational Portal of PBD, Diabetes Mellitus. Acedido em <https://pdf101.re3b.org/global-health/diabetes-mellitus/drugs/insulin/insulin> a 15/05/2022.



Insulinas de ação rápida

Insulina Aspártico

- Substituição aminoácido prolina na posição B28 por ácido aspártico
- Menos estável que insulina humana porque facilita a dissociação dos hexâmeros em monómeros, favorecendo a absorção.



Pires, A e Chacra, A. (2008) *Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52 (2).

Fiasp®

Forma farmacêutica:

- Solução injetável

Indicações:

- Tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. É uma insulina para administração às refeições, por via subcutânea, nos 2 minutos antes do início da refeição, ou opcionalmente 20 minutos após a refeição.

Modo de administração:

- Fiasp é administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal ou na parte superior do braço

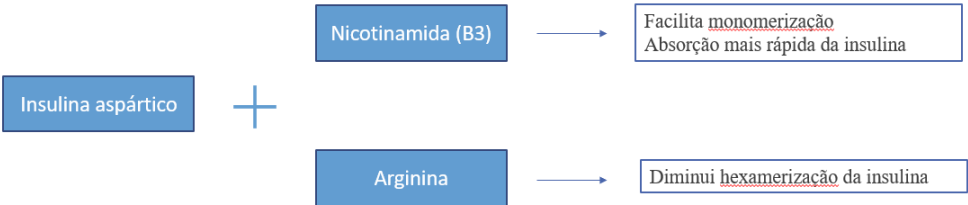


Início de ação: 5-15 minutos
Pico de ação: 1-2 horas
Duração de ação: 3-5 horas

Resumo das Características do Medicamento – Fiasp.

Haahr, H e Heise, T. (2020) *Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences*. *Clin Pharmacokinet*. 59(2): 155–172.

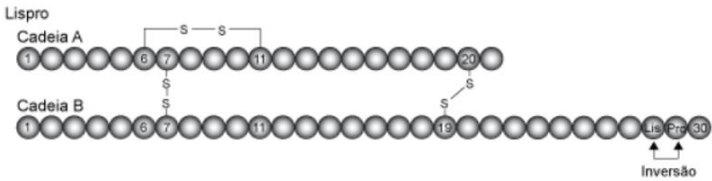
Fiasp[®]



Resumo das Características do Medicamento – Fiasp.
Haahr, H. e Heise, T. (2020) *Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences*. Clin Pharmacokinet. 59(2): 155–172.

Lispro

- Inversão dos aminoácidos prolina (B28) e lisina (B29)
- Menos estável que insulina humana porque facilita a dissociação dos hexâmeros em monómeros, favorecendo a absorção.



Pires, A e Chacra, A. (2008) *Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present*. Arq Bras Endocrinol Metab. 52 (2).

Lyumjev®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Tratamento da diabetes mellitus em adultos.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Administrado 0 a 2 minutos antes da refeição, ou opcionalmente, 20 minutos após a refeição.

Modo de administração:

- Lyumjev deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, braço, coxa ou nádega



Início de ação: 5-15 minutos
Pico de ação: 1-2 horas
Duração de ação: 3-5 horas

Resumo das Características do Medicamento – Lyumjev.

Lyumjev®



Resumo das Características do Medicamento – Lyumjev.

Humalog®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Tratamento da diabetes mellitus em adultos e crianças que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose. Também está indicado na estabilização inicial da diabetes mellitus.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Humalog pode ser administrado pouco tempo antes das refeições ou se necessário logo após.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 15 minutos
Pico de ação: 1-2 horas
Duração de ação: 2-5 horas

Resumo das Características do Medicamento – Humalog

Humalog Mix25®

Forma farmacêutica:

- Suspensão Injetável

Indicações:

- Humalog Mix25 está indicado no tratamento de doentes com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glucose.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Humalog Mix25 pode ser administrado pouco tempo antes das refeições ou se necessário logo após.

Modo de administração:

- Administrado apenas por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



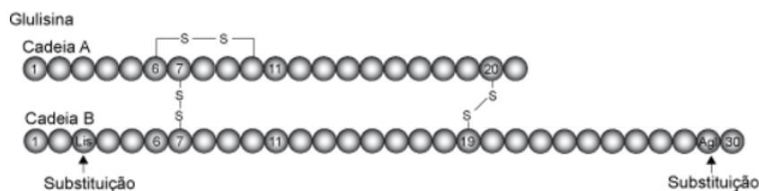
Início de ação: 15 minutos
Pico de ação: 1-2 horas
Duração de ação: 15 horas

25% lispro + 75% sulfato protamina

Resumo das Características do Medicamento – Humalog

Glulisina

- 2 substituições de aminoácidos: asparagina por lisina na posição B3 e lisina por ácido glutâmico na posição B29.
- Menos estável que insulina humana porque facilita a dissociação dos hexâmeros em monómeros, favorecendo a absorção.



Pires, A e Chacra, A. (2008) *Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52 (2).

Apidra®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Tratamento de adultos, adolescentes e crianças com 6 anos de idade ou mais com diabetes mellitus, requerendo terapêutica com insulina.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Apidra deve ser administrada 0-15 minutos antes ou imediatamente após refeição.

Modo de administração:

- Administrado apenas por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, nas coxas ou no deltóide.



Início de ação: 10-20 minutos
Pico de ação: 1-2 horas
Duração de ação: 3-5 horas

Resumo das Características do Medicamento – Apidra.



Insulinas de ação curta

Insuman Rapid®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Diabetes mellitus requerendo terapêutica com insulina. A Insuman Rapid é também adequada para o tratamento do coma hiperglicémico e da cetoacidose, assim como para se obter a estabilização pré-, intra- e pós-operatória em doentes com diabetes mellitus.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Insuman rapid deve ser administrada 15-20 minutos antes de uma refeição.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 30 minutos
Pico de ação: 1-4 horas
Duração de ação: 7-9 horas



Insulinas de ação intermédia

Insulina Isofano

Também denominada insulina NPH (Neutral Protamine Hans)

Estrutura semelhante à da insulina humana

Neutralização com sulfato de protamina.

Protamina vai originar a formação de um precipitado após injeção subcutânea que vai ser dissolvido gradualmente e prolongar o efeito da insulina.

Saleem, F. e Sharma A. (2021) *NPH Insulin*. StatPearls [online]. Acedido em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/> a 21/05/2022.

Insuman Basal[®]

Forma farmacêutica:

- Suspensão Injetável

Indicações:

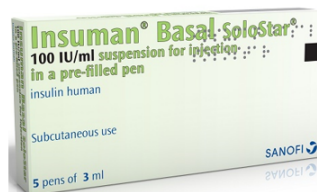
- Diabetes mellitus requerendo terapêutica com insulina.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Insuman basal deve ser administrada 45 a 60 minutos antes de uma refeição.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 60 minutos
Pico de ação: 3-4 horas
Duração de ação: 11-20 horas

Resumo das Características do Medicamento – Insuman Basal.

Insulatard[®]

Forma farmacêutica:

- Suspensão Injetável

Indicações:

- Insulatard está indicado no tratamento da diabetes mellitus.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Insulatard poderá ser utilizado isoladamente ou como insulina basal (à noite e/ou de manhã) em conjunto com insulina de ação rápida.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 90 minutos
Pico de ação: 4-12 horas
Duração de ação: 24 horas

Resumo das Características do Medicamento – Insulatard.

Humulin NPH[®]

Forma farmacêutica:

- Suspensão Injetável

Indicações:

- Para o tratamento de adultos que sofrem de diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase da glucose.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Poderá ser administrada uma vez por dia antes de deitar ou 2 vezes por dia às refeições dependendo do regime.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 1-2 horas
Pico de ação: 4-6 horas
Duração de ação: 12+ horas

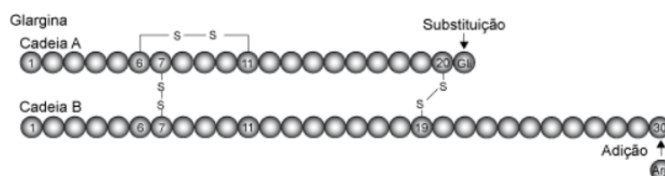
Resumo das Características do Medicamento - Humulin NPH.



Insulinas de ação Prolongada

Glargina

- Substituição de asparagina por glicina na posição A21 e adição de 2 argininas nas posições B31 e B32.
- Estas alterações elevam o ponto isoelétrico da molécula que a pH fisiológico promove a formação de microprecipitados, atrasando a sua absorção para a corrente sanguínea.



2

Pires, A e Chacra, A. (2008) *Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52 (2).

Lantus®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Para o tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças de 2 anos de idade ou mais.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Lantus deve ser administrado 1 vez por dia a qualquer hora, à mesma hora todos os dias.
- Em casos de DM2 Lantus pode ser administrado em combinação com antidiabéticos orais.
- Não está indicado para o tratamento de cetoacidose.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



Início de ação: 1-2 horas
Pico de ação: não tem
Duração de ação: 24 horas

Resumo das Características do Medicamento – Lantus.

Semglee®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Para o tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças de 2 anos de idade ou mais.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Semglee deve ser administrado 1 vez por dia a qualquer hora, à mesma hora todos os dias.
- Não está indicado para o tratamento de cetoacidose.

Modo de administração:

- Administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço, nas coxas ou nas nádegas.



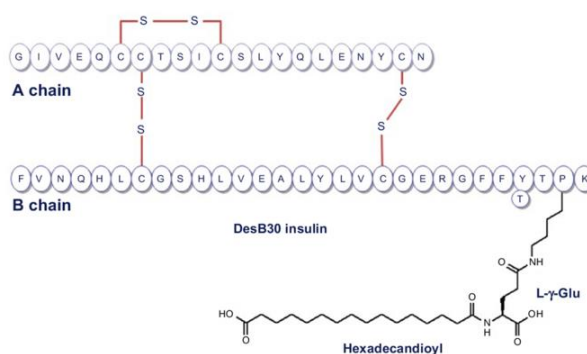
Início de ação: 1-2 horas
Pico de ação: não tem
Duração de ação: 24 horas

Biologicamente similar a
Lantus

Resumo das Características do Medicamento – Humulin NPH.
Viatris, Discover Semglee. Acedido em <https://www.semglee.com/> a 22/05/2022.

Degludec

- Remoção treonina em B30 e adição de ácido hexadecanóico/ácido glutâmico à lisina na posição B29.
- Formação de depósito multihexamérico sujeito a dissociação gradual previsível. (menos variabilidade)
- Maior ligação à albumina.



Tambascia, M. e Eliaschewitz, F. (2015) *Degludec: the new ultra-long insulin analogue*. Diabetology & Metabolic Syndrome volume 7. 57.

Tresiba®

Forma farmacêutica:

- Solução Injetável

Indicações:

- Tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

Posologia:

- Determinado pelas necessidades do doente. Tresiba deve ser administrado 1 vez por dia a qualquer hora, à mesma hora todos os dias. (intervalo mínimo de 8 horas)
- Em casos de DM2 Tresiba pode ser administrado em combinação com antidiabéticos orais, agonistas dos recetores GLP-1 e insulinas de bôlus.

Modo de administração:

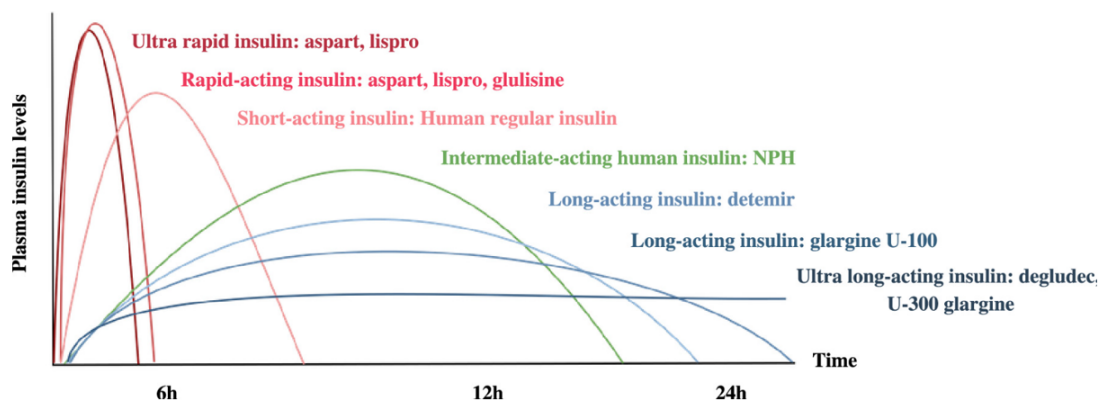
- Administrado apenas por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na parte superior do braço ou coxas.



Início de ação: 1-2 horas
Pico de ação: não tem
Duração de ação: 42 horas

Resumo das Características do Medicamento - Tresiba

Perfil farmacocinético dos diferentes análogos de insulina



Chang, R., et al (2021) The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism, American Journal of Physiology. P 886-890.

Interações

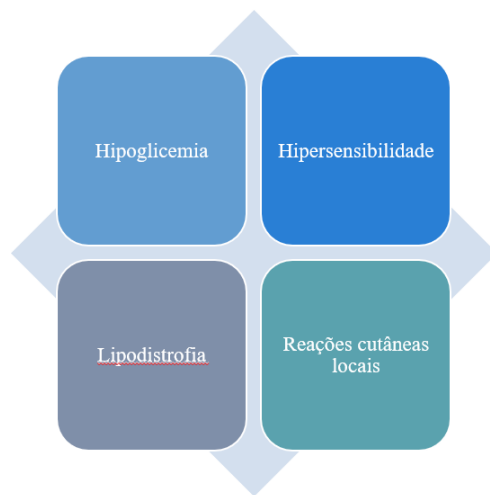
Aumentar necessidades de insulina

- Contracetivos orais
- Tiazidas
- Glucocorticoides
- Hormonas tiroideias
- Simpaticomiméticos
- Antipsicóticos atípicos
- Danazol

Reduzir necessidades de insulina:

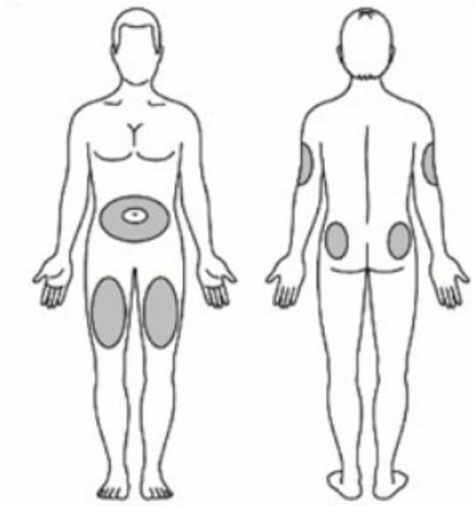
- Antidiabéticos
- Antidepressivos
- Bloqueadores beta*
- IECAS
- Salicilatos
- Sulfonamidas
- Álcool

Resumo das Características do Medicamento – Tresiba.



Reações Adversas

Resumo das Características do Medicamento – Tresiba.



Administração subcutânea

- Caso insulina tenha sido retirada do frigorífico, esperar 30 minutos à temperatura ambiente antes de administrar.
- Realização de prega cutânea, ângulo de 90°
- Rotação do local de injeção (distância de 2 cm)
- Recusar agulhas danificadas
- Descartar agulha após cada utilização
- No caso de suspensões:



Sousa, Z. et al (2019) *Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica*. Revista Portuguesa de Diabetes. 14 (3): 120-128.

Anexo 4 – Panfleto: Principal suplementação no tratamento da insónia

Insónia

Esta condição é definida por uma insatisfação na qualidade e/ou na quantidade do sono que resulta em repercussões nas atividades diurnas e nas condições necessárias para um descanso reparador.



Suplementos alimentares

São produtos que contêm compostos benéficos à saúde humana que podem ser adquiridos sem receita médica. A maioria dos suplementos para a insónia reúnem uma combinação de substâncias que apresentam uma ação sedativa.

Melatonina

A melatonina é uma hormona produzida no nosso organismo que possui um efeito positivo na regulação do sono. Existem vários suplementos alimentares que são utilizados normalmente na dificuldade em **iniciar o sono**, como em situações de *jet lag* e após trabalhos em turnos noturnos.



Valeriana

A raiz da planta *Valeriana officinalis* faz parte da maioria dos suplementos utilizados para promover o sono. A sua atividade está relacionada com o aumento de um neurotransmissor no corpo humano capaz de causar efeitos sedativos. Assim, o extrato desta planta possui um potencial na melhoria da qualidade do sono.

Lúpulo e Passiflora

As flores destas plantas, *Humulus Lupulus* e *Passiflora incarnata*, fazem comumente parte da composição de suplementos alimentares devido a terem um efeito na duração e qualidade do sono. Semelhante à valeriana, elevam a quantidade de substâncias sedativas presentes no nosso organismo.




Comportamentos na promoção da higiene do sono

- Seguir uma rotina de sono rigoroso e independente das horas dormidas.
- Criar um ambiente seguro e confortável de forma a permitir o bom descanso.
- Limitar o uso da cama somente na presença de sono.
- Evitar usar o telemóvel ou qualquer outro dispositivo eletrónico na cama antes de dormir.
- Evitar o consumo de substâncias estimulantes como a cafeína, tabaco e álcool perto de dormir.



INSÓNIA: SUPLEMENTOS ALIMENTARES E HÁBITOS NA HIGIENE DO SONO

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
INSTITUTO DE PESQUISA

**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021/2022