

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cláudia Sofia Dias Rua

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Cláudia Sofia Dias Rua

Farmácia Maldonado

13 de fevereiro a 11 de agosto de 2023



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

Orientadora: Prof. Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Pedro Luís Gonçalves Cortinhas

Setembro de 2023

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 19 de setembro de 2023

Cláudia Sofia Dias Rua

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecer à **minha avó** por todo o apoio e motivação que me deu, e que apesar de não estar aqui, sempre soube que este dia ia chegar.

Agradecer a toda a minha família, explicitamente aos meus pais por todo o apoio e por terem sido os “patrocinadores” desta aventura, às minhas primas (Joana e Inês) com quem partilhei casa no Porto e me fizeram companhia enquanto estive longe de casa.

Agradecer aos meus amigos, os que fiz nesta casa e seguem para a vida, os que fiz na primeira casa e os que já trazia comigo, por me terem acompanhado ao longo de todo o meu percurso e me terem dado força para conseguir concluir esta etapa.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o seu pessoal docente e não docente que fez parte do meu percurso, em especial à prof. Helena Carmo que me acompanhou nesta etapa final e sem ela este relatório não seria possível.

Quero agradecer também ao Dr. Pedro Cortinhas e a toda a equipa da Farmácia Maldonado, Aldina, Ana, Catarina, Filipa Pereira, Filipa Pinto, Graça, Liliana, Tânia Evangelista e Tânia Melo. Agradeço todos os ensinamentos, carinho, atenção, boa disposição e o facto de me terem recebido nesta vossa casa de braços abertos e terem feito dela a minha casa ao longo dos últimos 6 meses. Agradecer também à Maria João, aluna do MICF na FFUC, com quem partilhei 4 meses de estágio e experiências nesta etapa tão desafiante.

A ti, **Filipa**, por me teres ajudado a reencontrar o meu rumo e voltar a este caminho que sempre quis seguir.

Resumo

O relatório encontra-se dividido em duas partes, a primeira referente ao período de estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Maldonado, e a segunda de conteúdo mais científico, constituída por 2 temas de pesquisa no âmbito do estágio curricular.

Na primeira parte, faço uma breve contextualização do estágio curricular, abordando as características demográficas da farmácia e as atividades realizadas durante o período de estágio. Na primeira atividade, criei um panfleto com o intuito de divulgar o serviço de Preparação Individualizada de Medicação. Na prática, a divulgação deste serviço, acabou por se tornar mais complicada que o inicialmente previsto. A segunda atividade, foi das 3 a mais a gratificante e a que considerei um ponto fundamental do meu estágio, uma vez que permitiu aumentar o meu contacto com utentes, fazer o seu acompanhamento e avaliar a sua adesão aos regimes terapêuticos ao longo de vários meses. A última atividade surgiu em contexto de balcão. Tendo em conta o facto de não estar familiarizada com os diversos dispositivos inalatórios, que são dispensados diariamente na farmácia, decidi reunir num documento as principais informações para o uso correto deste tipo de dispositivos.

A segunda parte, desenvolvo os seguintes temas: “Melatonina como alternativa às benzodiazepinas no tratamento da insónia” e “Arroz vermelho fermentado no tratamento de dislipidemias”. O primeiro tema surgiu pelo facto de ao balcão surgirem bastantes utentes que reportavam dificuldade em dormir e/ou sintomas de abstinência após uso de ansiolíticos e hipnóticos para resolver distúrbios do sono. O Circadin® (2mg de melatonina) demonstrou eficácia no tratamento da insónia, podendo ser considerado como uma opção terapêutica desta patologia. O segundo tema, surgiu pelo facto de as dislipidemias serem das doenças mais comuns em Portugal e vários doentes reportam efeitos secundários das terapias de primeira linha. O efeito do arroz vermelho na diminuição do colesterol está relacionado com a presença de monacolina K, que tem a capacidade de inibir a síntese de colesterol.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Índice geral	v
Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tabelas	vi
Índice de Anexos.....	vi
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	vii
Parte 1 Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A: Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma das atividades	2
3. Exemplos de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Panfleto para divulgação do serviço Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	4
Atividade 2: Acompanhamento de utentes através da avaliação de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial.....	6
Atividade 3: Documento para consulta interna sobre o uso correto de inaladores	8
PARTE 2 Temáticas de desenvolvimento	10
Tema 1: Melatonina como alternativa às benzodiazepinas no tratamento da insónia.....	10
1. Introdução	10
1.1. Benzodiazepinas	11
1.1.1. Benzodiazepinas usadas no tratamento da insónia em Portugal.....	13
1.2. Melatonina.....	13
1.2.1. Melatonina Libertação Prolongada (Circadin®)	14
1.3. Conclusão.....	16
Tema 2 O arroz vermelho fermentado no tratamento de dislipidemias	17
1. Introdução	17
1.1. Estatinas.....	18
1.2. Arroz vermelho fermentado (Red Yeast Rice, RYR).....	19
1.3. Conclusão.....	23
Conclusão global.....	24
Bibliografia.....	25
Anexos	32

Índice de Figuras

Figura 1 - Ciclo do Sono	10
Figura 2 - Estrutura geral das benzodiazepinas	12
Figura 3 - Síntese da melatonina	14
Figura 4 - Mecanismo de ação das estatinas	18
Figura 5 - Estrutura da monacolina K (A) e sua conversão na sua forma ácida (B)	19
Figura 6 - Mecanismo de ação da monacolina K.....	20

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de estágio	2
Tabela 2 - Valores de referência de acordo com as normas da DGS	7
Tabela 3 - Vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios	8
Tabela 4 - Técnica de preparação da dose em inaladores de pó seco multidose	9
Tabela 5 - Efeito dos substituintes na atividade das benzodiazepinas	12
Tabela 6 - Benzodiazepinas recomendadas para o tratamento da insónia em Portugal	13
Tabela 7 - Valores de T_{max} , $T_{1/2}$ e C_{max}	15
Tabela 8 - Classificação laboratorial das dislipidemias	17
Tabela 9 - Farmacocinética das estatinas	18
Tabela 10 - Valores obtidos no estudo de Chen e colaboradores	20
Tabela 11 - Variação dos níveis de TC, TG, LDL-c e HDL-c do grupo suplemento	22

Índice de Anexos

Anexo 1: Panfleto para divulgação do serviço PIM	32
Anexo 2: Documento para consulta interna sobre o uso correto de inaladores	34
Anexo 3: Formações.....	36

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT	Serotonina
5-HTP	5-hidroxitriptofano
ALT	Alanina aminotransferase
ASP	Aspartato aminotransferase
CBTi	Terapêutica cognitiva-comportamental
CI –	Cloreto
CT	Colesterol total
DAA	Dispositivos de auxílio à administração de medicamentos
DPI	Inaladores de pó seco
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HDL-c	<i>High density lipoprotein cholesterol</i> , colesterol de lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA
HIOMT	Hidroxindol-o-metiltransferase
LDL-c	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i> , colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LP	Libertação prolongada
MDS	<i>Monitored dosage system</i>
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
NREM	Movimento não rápido dos olhos
REM	Movimento rápido dos olhos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RYR	<i>Red Yeast Rice</i> , arroz vermelho fermentado
PA	Pressão arterial
pDPI	Inaladores pressurizados doseáveis
SMI	Inaladores de névoa suave
TG	Triglicerídeos

Parte 1 | Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A: Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu entre os dias 13 de fevereiro e 11 de agosto, em Chaves, na Farmácia Maldonado, que se localiza na freguesia de Santa Cruz Trindade e Sanjurge, uma das principais freguesias do Concelho. Por ser a única farmácia ali localizada, tem um vasto número de utentes habituais. Encontra-se próxima de hipermercados e restaurantes e tem acesso através de transportes públicos, tornando-se assim uma farmácia habitual ou de passagem para residentes de outras freguesias, sendo frequentada por pessoas das mais variadas faixas etárias.

A direção técnica é da responsabilidade do Dr. Pedro Cortinhas e a equipa é composta por mais 4 farmacêuticas e 4 técnicas de farmácia. O horário de funcionamento é: de segunda a sexta, entre das 8h30 e às 19h30, e sábados das 9h00 às 13h00. Está de serviço permanente de 11 em 11 dias.

Além da dispensa de medicamentos sujeitos a receita medica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), a Farmácia Maldonado coloca à disposição dos seus utentes uma variedade de outros serviços, tais como medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol total e ácido úrico), consultas de especialidade, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), administração de vacinas e medicamentos injetáveis e avaliação da pressão arterial. Recentemente foi adquirido pela farmácia um dispositivo para Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial, que permite fazer a avaliação da pressão arterial, a cada hora, durante 48h.

A Farmácia Maldonado dispõe também de uma aplicação para telemóvel, através da qual os utentes podem realizar os seus pedidos (medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de cosmética) para mais tarde levantarem na farmácia.

2. Cronograma das atividades

Posso dividir os meus 6 meses de estágio em duas partes – a inicial, direcionada para o *backoffice*, e a segunda, mais direcionada para o atendimento e voltada para o utente. Na Tabela 1 encontra-se o cronograma das minhas atividades neste período.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de estágio

Atividades	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago
Receção de encomendas	X	X	X	X	X	X	X
Armazenamento de produtos	X	X	X	X	X	X	X
Marcação de preços	X	X	X	X	X	X	X
Observação de atendimento	X						
Gestão de reservas		X	X	X	X	X	X
PIM		X	X	X	X	X	X
Atendimento – com acompanhamento		X	X	X			
Atendimento – autónomo					X	X	X
Devolução de encomendas				X	X	X	X
Avaliação de parâmetros bioquímicos				X	X	X	X
Atividade 1	X	X					
Atividade 2				X	X	X	X
Atividade 3					X	X	
Desenvolvimento do tema 1			X	X	X		
Desenvolvimento do tema 2						X	X
Formações (anexo 3)		X	X	X	X		

Nas primeiras semanas, as minhas funções foram maioritariamente de *backoffice*. Durante este período, fiz um horário contínuo entre as 9h00 e às 17h00. Por este motivo fiquei responsável pela receção da encomenda diária da manhã e das encomendas instantâneas provenientes do mesmo fornecedor. Durante a receção da mesma, verificava o preço de venda ao público, o preço de venda à farmácia, o prazo de validade, o stock de cada produto e a marcação de preço, quando aplicável, bem como a gestão de reservas. Realizava também reposição de stock, o que me permitiu a familiarizar-me com os nomes comerciais e a localização de todos os medicamentos/produtos da farmácia. Aquando da reposição de stock, seguia as regras *First Expired, First Out* e/ou *First In, First Out*. Deste modo, garante-se que os produtos que terminam a validade primeiro, ou que foram comprados há mais tempo, serão os primeiros a ser vendidos. Durante este período foi-me dada a possibilidade de acompanhar atendimentos o que me possibilitou desde cedo o contacto direto com o balcão e atendimento ao público.

Embora nunca tenha deixado estas tarefas, numa fase mais posterior dediquei mais tempo a outras, mais direcionadas para o contacto com o utente, como medição de parâmetros bioquímicos, preparação de medicação individualizada e realização de atendimentos, primeiramente com supervisão e numa fase posterior de forma autónoma. Reajuste o meu horário, alternando entre 9h00-17h00 e 11h00-19h00, de forma a possibilitar o contacto com várias faixas etárias.

Em maio iniciei a participação em rastreios, realizados em colaboração com juntas de freguesia locais, o que me permitiu contactar com vários utentes fora do espaço da farmácia e fazer o seu seguimento farmacoterapêutico até ao final do meu período de estágio. Nesta altura comecei a fazer devolução de produtos encomendados por lapso, danificados durante o transporte ou cujo prazo de validade estivesse perto de expirar.

O atendimento ao balcão foi desafiante, não só por ter de aprender a utilizar um sistema completamente novo (SIFARMA) mas também por uma dificuldade inicial na interação farmacêutico-utente. A maioria dos primeiros atendimentos foi de MSRM, apesar de grande parte destes terem sido com receitas eletrónicas, de vez em quando surgiam receitas manuais. Estas receitas devem ser cuidadosamente conferidas para garantir que nelas constam: o nome do utente e respetivo número de utente de saúde, vinheta e assinatura do médico prescriptor, carimbo, data e organismo de comparticipação. No balcão, também acontecia regularmente a dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos. Nestes casos, é necessário recolher e registar os dados que identificam o utente a quem se destina o medicamento, como do adquirente da medicação. Relativamente ao utente é necessário confirmar o nome completo e a morada. No caso do adquirente, além destas informações, é ainda necessário recolher a idade, o número do cartão de cidadão e a validade do mesmo.

A dispensa de MNSRM e o número de pessoas que recorriam à farmácia à procura de aconselhamento farmacêutico, aumentou com a chegada da primavera e das alergias sazonais. Já no verão, as pessoas necessitavam deste tipo de serviço, maioritariamente devido a queimadores solares e picadas de insetos. Outras situações que foram surgindo ao longo do estágio foram: constipações, dores musculares e problemas gastrointestinais (azia, obstipação e diarreia).

Durante os 6 meses de estágio, tive a oportunidade de experimentar o serviço permanente, durante o qual a Farmácia Maldonado era a única farmácia em funcionamento na cidade de Chaves. Isto permitiu-me o contacto com diferentes horários e fluxos de atendimento.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Panfleto para divulgação do serviço Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Contextualização:

A Farmácia Maldonado localiza-se em Chaves, uma cidade do interior norte do país, na qual grande parte da população é envelhecida e uma fração considerável dessa população tem pouca literacia em saúde. Estes dois fatores podem contribuir para a diminuição da adesão à terapêutica por parte de um elevado número de doentes polimedicados. O serviço PIM é ainda do desconhecimento de muitos utentes, e assim, esta atividade surgiu com o objetivo de dar a conhecer o serviço e aumentar e facilitar a adesão à terapêutica por parte dos utentes.

Desenvolvimento:

Adesão à terapêutica

A adesão à terapêutica corresponde à correta utilização de um medicamento por parte de um utente. Este deve tomar o medicamento certo, na hora e na dose correta durante o período para o qual este foi prescrito. Caso sejam recomendadas alterações na dieta e no estilo de vida, estas também fazem parte do processo de adesão à terapêutica.(1)

O processo de adesão à terapêutica pode ser dividido em três fases: [1] Iniciação: quando o utente toma a primeira dose do medicamento prescrito; [2]: Implementação: engloba todas as doses corretamente tomadas, desde a primeira até à última dose; [3] Descontinuação: quando acaba o tratamento após a toma da última dose.(2)

A não adesão ao tratamento é o principal obstáculo ao sucesso do regime terapêutico, podendo levar ao aumento da morbilidade e da mortalidade.(2) Esta falha na adesão terapêutica, quando não é intencional, pode ser reduzida com recurso ao serviço de PIM.(3)

Preparação Individualizada de Medicação

A Ordem dos Farmacêuticos define PIM como um serviço, prestado por um farmacêutico e através do qual o farmacêutico organiza formas farmacêuticas, para uso oral, de um determinado utente num dispositivo compartimentado de acordo com a posologia prescrita. O dispositivo contendo a medicação deve ser selado na própria farmácia e ser descartável. Para além da organização da medicação, ainda é considerado parte deste serviço, toda a informação fornecida pelo farmacêutico ao utente e que vise a correta utilização do dispositivo e a boa adesão à terapêutica.(3)

A PIM tem como objetivo ajudar a melhorar a adesão à terapêutica por parte dos utentes, principalmente doentes polimedicados e/ou com regimes terapêuticos complexos, uma vez que ajuda o utente a tomar o medicamento certo de acordo com a posologia prescrita. Para esse efeito são utilizados dispositivos de auxílio à administração de medicamentos (DAA).(4) Nestes dispositivos apenas podem ser colocadas formas farmacêuticas sólidas e que sejam administradas por via oral: comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos de libertação modificada, comprimidos gastrorresistentes, cápsulas, cápsulas de libertação prolongada e drageias.(3,5) No dispositivo preparado deve sempre constar a seguinte informação: dados

do utente, nome e contacto da farmácia, data de validade da preparação e o período ao qual se destina. Deve também constar uma lista contendo informação sobre os medicamentos presentes e se for o caso, medicação que faz parte do regime terapêutico, mas que não pode ser armazenada no DAA.(5,6)

Nesta farmácia, o dispositivo utilizado na preparação da PIM é o *Venalink monitored dosage system* (MDS). Este sistema consiste num *blister* descartável que permite organizar a medicação do paciente de acordo com a hora/refeição da toma semanalmente, sendo preparados quatros destes dispositivos de forma a organizar a medicação durante 28 dias.(7)

Este DAA é selado, permitindo armazenar a medicação por um período superior aos DAA que não são selados. Os dispositivos não selados, não garantem uma barreira ambiental eficaz, só podendo acondicionar a medicação durante 1 semana. No caso dos DAA selados, podem armazenar a medicação até 8 semanas após a preparação, uma vez que garantem maior proteção dos medicamentos neles acondicionados.(6)

No ato da entrega do DAA preparado, deve ser entregue juntamente com o dispositivo toda a medicação que o utente faça, mas que não pode ser armazenada no DAA. No caso de ser a primeira utilização, deve ser explicada a forma correta de utilização do dispositivo. É ainda importante combinar com o utente ou com o seu cuidador a data de recolha do novo ou novos dispositivos, consoante tenha sido acordada uma preparação semanal ou mensal.(5)

Conclusão:

A realização desta atividade permitiu-me divulgar de forma prática, rápida e acessível um serviço farmacêutico ainda pouco conhecido por parte dos utentes. Possibilitou também o contacto direto com vários esquemas terapêuticos, uma vez que me foi dada a possibilidade de divulgar e participar na preparação dos dispositivos para a PIM.

A divulgação do serviço com recurso ao panfleto não foi bem-sucedida, apesar de conter informações relativas ao serviço, na prática foi mais fácil divulgar o serviço utilizando um dispositivo preparado como exemplar acompanhado de uma breve explicação.

Apesar das tentativas de aumentar o número de utentes a recorrer a este tipo de serviços para facilitar o cumprimento do seu regime terapêutico, não foi fácil cativar doentes para este serviço. Mesmo numa zona com um basto números de utentes polimedicados, com regimes terapêuticos complexos, estes demonstraram relutância em aderir ao serviço. Isto verificou-se não só por questões económicas, mas também pela dificuldade em admitir a necessidade de recorrer a alguém para conseguir garantir a toma correta da sua medicação.

Atividade 2: Acompanhamento de utentes através da avaliação de parâmetros bioquímicos e da pressão arterial

Contextualização:

Uma vez por mês a Farmácia Maldonado desloca-se a várias juntas de freguesia para realizar testes bioquímicos e avaliar a pressão arterial (PA) de alguns utentes regulares da farmácia que, por diversos motivos, têm dificuldade em deslocar-se à farmácia. Os resultados obtidos são registados num cartão fornecido pela farmácia aquando da primeira avaliação, do qual o utente deve fazer-se acompanhar em medições seguintes. Desta forma é possível comparar os valores registados e fazer o seguimento farmacoterapêutico do utente.

Desenvolvimento:

Glicemia em jejum

Para a avaliação da glicemia em jejum é utilizado o GlucoMen areo 2K®, este aparelho utiliza tiras que funcionam de acordo com o método eletroquímico baseado na enzima glucose oxidase.(8) O local de punção deve ser previamente desinfetado, utilizando para esse feito água e sabão ou álcool a 70%. Antes da colheita, devemos assegurar que o local da colheita está seco para evitar que a amostra de sangue do utente fique diluída.(9) Deve-se alternar o dedo onde se vai puncionar, evitando os polegares e indicadores, sendo que a picada deve ser feita preferencialmente na parte lateral do dedo. A gota deve ser aplicada o mais rapidamente possível na tira de teste, por esse motivo a tira já deve estar no aparelho antes de se realizar a punção.(10) Após a recolha da amostra, o resultado é obtido em cerca de 5 segundos.(8)

Colesterol total

O processo de recolha da amostra para a avaliação do colesterol é semelhante ao da glicemia em jejum. Para esta análise é utilizado o aparelho Wellion® e Wellion LUNA tiras teste CHOL®. Após o sangue ser aspirado, é gerada uma corrente elétrica, que por sua vez se traduz no sinal analítico cuja integração permite o cálculo do valor de colesterol total.(11)

Pressão arterial

De acordo com as *guidelines* da *International Society of Hypertension* Global, para uma correta avaliação da PA, devem ser realizadas 3 medições, com intervalo de 1min entre cada medição.(12) Por este motivo é utilizado o Microlife AFIB®, aparelho automático de medição da PA no braço que possui uma função que permite automaticamente fazer a média de 3 medições consecutivas. De modo a garantir uma avaliação correta da PA, o utente deve repousar aproximadamente 10 minutos, garantido que as costas se encontram apoiadas, o braço apoiado e em repouso, ambos os pés apoiados no chão. É importante também permanecer em silêncio durante a medição.(12,13)

Análise dos resultados obtidos e aconselhamento

Para avaliação dos resultados de cada parâmetro, seguimos as normas da Direção Geral de Saúde (DGS) (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de referência de acordo com as normas da DGS (14–16)

<i>Parâmetro a avaliar</i>	<i>Valor de referência</i>
Glicemia em jejum	< 126 mg/dL
Colesterol total	< 190 mg/dL
Pressão arterial	< 140/90 mmHg

Após a avaliação dos 3 parâmetros, o utente é informado sobre várias medidas não farmacológicas, que podem ajudar no controlo/prevenção da hipertensão arterial, diabetes e dislipidemias. É recomendado fazer uma dieta equilibrada, redução do consumo de açúcar, sal e bebidas alcoólicas, atividade física regular (4 a 7 dias por semana) e se for o caso, perda de peso.(13,16,17)

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me ter contacto com utentes regulares da farmácia e fazer o seu acompanhamento/seguimento durante 4 meses. Ao longo desse período, foi possível comparar valores dos 3 parâmetros acima referidos e verificar a eficácia do regime terapêutico de cada utente.

Atividade 3: Documento para consulta interna sobre o uso correto de inaladores**Contextualização:**

Este documento foi criado com o objetivo de, em caso de necessidade, dar acesso rápido a informações sobre o uso correto destes dispositivos à equipa técnica da FM, de forma a garantir o mesmo, por parte dos utentes. Esta atividade serviu também de formação para a equipa, à qual foi explicado o modo de preparação do inalador, bem como a forma como se deve proceder para realizar uma técnica inalatória correta.

Desenvolvimento:

A administração dos fármacos para o tratamento de doenças respiratórias é feita maioritariamente por via inalatória, uma vez que esta via permite uma ação mais rápida e eficaz com menores doses de fármaco.(18) Existem vários dispositivos de inalação que podem ser divididos em 3 categorias: pressurizados doseáveis (pDPI), de névoa suave (SMI), e de pó seco (DPI). Estes dispositivos podem ser unidose ou multidose.(19)

Na tabela seguinte, encontram-se as vantagens e desvantagens associadas a cada uma destas 3 categorias de inaladores (Tabela 3).

Tabela 3 - Vantagens e desvantagens dos dispositivos inalatórios (adaptado de(18))

Inalador	Vantagens	Desvantagens
DMI	Utilizado a partir dos 5 anos Maior eficácia que os pDMI Não necessitam de coordenação respiratória	Custo superior (em relação os pDMI) Requerem inspiração ativa Risco de contaminação
SMI	> deposição pulmonar < deposição na orofaringe Sem propelentes	Aplicação a um pequeno número de fármacos
pDMI	Baixo preço Prontos a ser utilizados	Dificuldade na coordenação Elevada deposição na orofaringe Em crianças é necessário usar uma câmara expansora*

* A utilização de uma câmara expansora tem como vantagens a diminuição da deposição de partículas na orofaringe e da necessidade de coordenação mão-pulmão. Em contrapartida, o aumento do tempo entre a ativação do dispositivo e a inalação diminui o efeito.

Inaladores pressurizados

Para a utilização correta deste tipo de dispositivo deve-se, primeiramente, agitar o inalador. Em seguida, retirar a tampa protetora e, com o inalador em posição vertical, colocar os lábios à volta do bocal e fechá-los firmemente. Enquanto se realiza uma inspiração lenta e profunda, é necessário pressionar o contador. Deve sustentar-se a respiração durante 5 segundos. Finalmente, antes de expirar, o utente deve deixar de pressionar o contador e retirar o inalador da boca.(20)

Inaladores de névoa suave

Preparar o dispositivo, segurando o inalador na vertical. Em seguida, rodar a base no sentido das setas até se ouvir um “click”, depois do qual é necessário abrir a tampa de proteção. Relativamente à técnica inalatória, começar por colocar o dispositivo entre os lábios e inspirar lentamente. Depois, mantendo inspiração lenta, pressionar o botão e sustentar a respiração durante 10 segundos.(21)

Inaladores de pó seco unidose

Para preparar estes dispositivos é necessário retirar a tampa e colocar a cápsula. De seguida, fechar o dispositivo e apertar as patilhas que vão perfurar a cápsula que contém o fármaco.(22)

Inaladores de pó seco multidose

Tabela 4 - Técnica de preparação da dose em inaladores de pó seco multidose(23–28)

Dispositivo	Técnica de preparação da dose
Ellipta®	Devemos deslizar a tampa para baixo até se ouvir um “click”
Spiromax®	Segurar o dispositivo verticalmente e abrir a tampa até ouvir um “click”
Genuair®	Segurar o inalador verticalmente com a janela virada para si; carregar no botão verde e verificar que a janela de controlo passa a verde.
Diskus®	Abrir a tampa; deslizar a alavanca até ouvir um “click”.
Easyhaler®	Encaixar a tampa protetora, agitar o inalador e apertar até ouvir o “click”;
Turbohaler®	Com o inalador em posição vertical, retirar a tampa e rodar a base num sentido até ao limite; seguidamente, rodar no sentido oposto até ouvir um “click”.

Relativamente à técnica inalatória dos inaladores de pó seco, após carregar a dose deve colocar-se o dispositivo entre os lábios e apertar firmemente. De seguida inspirar intensa e profundamente. Após sustentar a respiração durante 10 segundos pode retirar-se o dispositivo da boca. É ainda importante informar o utente de que, no caso dos corticoides, deve bochechar após a inalação.(23–28)

Conclusão:

A correta utilização destes dispositivos é essencial para que haja uma boa adesão à terapêutica, sendo de extrema importância um aconselhamento correto por parte do profissional de saúde ao utente, para que esta seja assegurada. Esta atividade foi muito produtiva do ponto de vista pessoal, uma vez que me permitiu adquirir conhecimentos e consolidar informações importantes sobre os diversos inaladores disponíveis no mercado.

PARTE 2 | Temas de desenvolvimento

Tema 1: Melatonina como alternativa às benzodiazepinas no tratamento da insónia

1. Introdução

Sono

O sono é essencial para a qualidade de vida e a sua privação pode provocar alterações fisiológicas e comportamentais, podendo ser também um fator de risco para várias doenças (cardiovasculares, hipertensão e neurocognitivas). (29,30) Estima-se que um terço da população mundial sofre de algum tipo de perturbação do sono, sendo a principal a insónia. (29)

Existem 3 estados de consciência: vigília, sono com movimento rápido dos olhos (REM) e sono com movimento não rápido dos olhos (NREM). A alternância destes 3 estados forma o ciclo sono-vigília.(31)

O sono pode ser definido como um estado reversível de diminuição da percepção do ambiente,(32) sendo caracterizado por: diminuição da percepção do ambiente externo, diminuição da motilidade e da atividade motora e supressão parcial de comportamentos voluntários.(31)

É dividido em duas grandes fases, sono REM e sono NREM. Este último pode ser dividido em 4 fases, as duas primeiras são consideradas de sono leve e as duas últimas como sono profundo. A alternância entre sono NREM e sono REM forma ciclos que se repetem quatro a seis vezes durante a noite. Ao longo destes ciclos a duração do sono RNEM diminui, enquanto a duração do sono REM aumenta.(32)

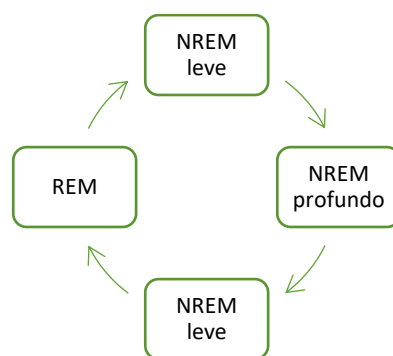


Figura 1 - Ciclo do Sono(32)

Insónia

A insónia é a dificuldade que um indivíduo tem em iniciar ou manter o sono, podendo ter impacto no dia a dia.(30,33) A insónia pode ser classificada quanto à duração dos sintomas, em aguda (duração dos sintomas superior a 1 mês e no máximo de 3 meses) ou crónica

(duração dos sintomas superior a 3 meses). Também pode ser classificada de acordo com o momento do sono em que o paciente reporta a dificuldade: insónia inicial, quando apresenta dificuldade em adormecer, insónia intermédia, quando apresenta dificuldade em manter o sono e insónia terminal, quando o despertar é mais cedo do que o planeado.(33–35) Existe ainda a insónia *rebound*, que é caracterizada pelo aumento do tempo de latência do sono após um doente terminar o seu tratamento.(34)

Diagnóstico

O diagnóstico da insónia é feito com base nas queixas reportadas pelo paciente. Se o paciente reportar dificuldade em adormecer/manter o sono, pelo menos 3 vezes por semana durante um período de 1 mês, considera-se um caso de insónia.(30) A falta de sono também se deve manifestar durante o dia e ter consequências no dia a dia no paciente, tais como, fadiga, sonolência, falta de atenção, falta de memória, podendo também afetar o comportamento (irritabilidade, hiperatividade, impulsividade e/ou agressividade).(30,36) O paciente pode ainda demonstrar insatisfação pela quantidade/qualidade do sono e reportar que apesar de ter tempo para dormir, não o consegue fazer.(36)

Tratamento

No caso da insónia aguda ou transitória, não é recomendado o uso de medidas farmacológicas, uma vez que há sempre um risco de dependência associado.(30,37) Neste caso, a terapia cognitiva-comportamental (CBTi) é a opção terapêutica mais adequada. A CBTi consiste em estabelecer horários de despertar/adormecer, usar técnicas de relaxamento e durante a noite evitar: exercício físico intenso, consumir álcool, tabaco e/ou cafeína e utilização de dispositivos eletrónicos.(34)

No caso da insónia crónica, a primeira linha de tratamento recomenda continuar a ser o CBTi mas, caso este não demonstre os efeitos desejados, deve optar-se por medidas farmacológicas. Existem 5 categorias de fármacos que são indicados/recomendados no tratamento da insónia crónica: Agonistas dos recetores ácido gama-aminobutírico (GABA) A, agonistas dos recetores GABA do tipo A subtipo $\alpha 1$, agonistas dos recetores da melatonina, antagonistas dos recetores da orexina e antagonistas dos recetores de serotonina (5-HT).(38)

O uso de benzodiazepinas (agonistas dos recetores GABA_A) apenas é recomendado durante um período máximo de 4 semanas,(30) enquanto os agonistas dos recetores de melatonina, como é o caso da melatonina de libertação prolongada (LP) e do ramelteon® (ainda não comercializado em Portugal) podem ser utilizados até 13 semanas.(38)

1.1. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são fármacos com ação sedativa, hipnótica, ansiolítica, anti convulsionante, sendo também utilizadas como relaxante muscular. Por este motivo podem ser usadas no tratamento da ansiedade, insónia, agitação, convulsões, espasmos musculares e ainda em situações de dependência (alcooolismo).(39–41)

Podem ser divididas em 3 categorias em função da duração do seu efeito: curta duração, duração intermédia e longa duração. Para o tratamento da insónia, são utilizadas benzodiazepinas de curta duração e intermédia, sendo que a *Food and Drug Administration*

(FDA), apenas recomenda o seu uso a curto e médio prazo, uma vez que a longo prazo podem provocar tolerância e dependência.(40)

Relação Estrutura-Atividade

As benzodiazepinas são formadas pela fusão de um benzeno (anel A), um anel diazepínico (anel B) e um anel C, substituinte 5-arilo.

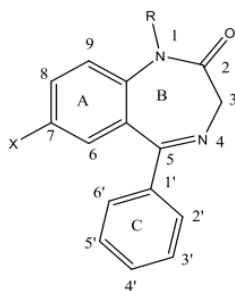


Figura 2 - Estrutura geral das benzodiazepinas (adaptado de (39))

O anel A é importante para a atividade dos compostos, uma vez que estabelece uma interação com os aminoácidos aromáticos presentes no recetor. Para além do anel também são cruciais para a atividade, a existência de um grupo carbonilo em 2 e um átomo de nitrogénio (N) em 1. Existem ainda algumas substituições que podem ser feitas à estrutura, que podem ter interferência na atividade das benzodiazepinas (Tabela 5).(39)

Tabela 5 - Efeito dos substituintes na atividade das benzodiazepinas (39)

Substituinte	Efeito na atividade
Grupos retiradores de eletrões em 2' ou 2' e 6'	Aumento da atividade
Grupos retiradores de eletrões em 4'	Diminuição da atividade
Saturação da dupla ligação 4-5	Diminuição da atividade
Dupla ligação em 3-4	Diminuição da atividade
Grupo alquila em 3	Diminuição da atividade
Grupo hidroxilo em 3	Diminuição do tempo de semivida

Mecanismo de ação

As benzodiazepinas atuam por modulação do GABA, um neurotransmissor do Sistema Nervoso Central (SNC), levando a uma diminuição da excitabilidade dos neurónios, o que origina uma redução na transmissão do impulso nervoso. (34,40)

As benzodiazepinas não se vão ligar diretamente ao GABA, mas sim ao recetor do tipo A ($GABA_A$). Este recetor possui um canal de iões cloreto (Cl^-), 2 locais de ligação ao GABA e um local de ligação para as benzodiazepinas. Quando se ligam às subunidades alfa e gama do recetor $GABA_A$, ocorre uma alteração conformacional deste recetor e aumenta a sua afinidade para o GABA. A ligação do $GABA_A$ ao GABA, leva ao aumento do fluxo de iões Cl^- e consequente à hiperpolarização da membrana, que impede uma futura excitação do neurónio.(40,42–45)

Os efeitos das benzodiazepinas são sedação, relaxamento muscular, diminuição da ansiedade e amnésia retrógrada.(34)

1.1.1. Benzodiazepinas usadas no tratamento da insónia em Portugal

Em Portugal, as benzodiazepinas são indicadas no tratamento da insónia grave, devendo este tratamento ser iniciado com a dose mínima eficaz, e não sendo recomendado o uso de mais do que uma benzodiazepina em simultâneo.(46)

A escolha da benzodiazepina para o tratamento deve ter em conta a dificuldade do paciente em iniciar ou manter o sono. Na primeira situação, devem ser usadas benzodiazepinas com um tempo de semivida curto, como é o caso do triazolam. Caso o paciente reporte que acorda muitas vezes durante a noite, isto é, tem dificuldade na fase de manutenção do sono, deve ser usada uma benzodiazepina com tempo de semivida ($t_{1/2}$) longo, como por exemplo o estazolam.(34)

Tabela 6 - Benzodiazepinas recomendadas para o tratamento da insónia em Portugal
(34,42–44,46–54)

Benzodiazepina	Dose Min. (mg)	Dose Max. (mg)	T 1/2	Pico Max.	Indicação
Brotizolam	0.125	0.25	3-8h	45min	Indução
Estazolam	0,5	2	10-24h	0.5-6h	Manutenção
Flurazepam*	15	30	2	0.5-1h	Manutenção
Loprazolam	1	2	8h	1h	Indução
Lorazepam	0.5	7.5**	12h	1h	Indução
Midzoolam	7.5	15	1.5h-2.5	1h	Indução
Temazepam	20	40	3.5-18h	2-3h	Indução Manutenção
Triazolam	0.125	0.25	1.5-5.5h	2h	Indução

*Apesar do flurazepam apresentar um $t_{1/2}$ curto, o seu metabolito ativo tem um $t_{1/2}$ longo; sendo por isso indicado para insónia intermédia;

**Em situações mais graves a dose máxima diária de lorazepam varia entre 5-7.5mg; noutras situações varia entre 2-4mg.

1.2. Melatonina

A melatonina é uma hormona endógena sintetizada na glândula pineal.(29,55,56) A sua produção acontece durante a noite, havendo uma pausa na produção durante o período

diurno, uma vez que a sua síntese é inibida pela luz.(56,57) Está envolvida na regulação do ciclo circadiano(56) e devido às suas propriedades cronobióticas ajuda a adaptar o organismo a situações de *jet lag* ou quando o ciclo dia/noite não acontece, ou seja, situações em que a alternância entre luz e escuridão não é a normal.(58)

O seu precursor biossintético é o triptofano que é convertido a 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Este é descarboxilado dando origem serotonina (5-HT). Posteriormente a 5-HT é acetilada a N-acetilserotonina, que é convertida em melatonina pela enzima hidroxindol-o-metiltransferase (HIOMT) (Figura 3).(56,57)

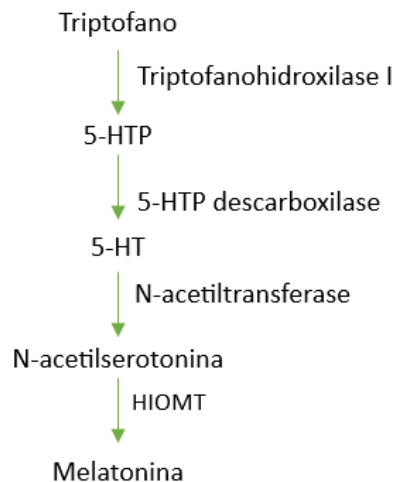


Figura 3 - Síntese da melatonina (56,57)

1.2.1. Melatonina Liberação Prolongada (Circadin®)

Posologia e modo de administração

A melatonina em comprimidos de liberação prolongada (LP) está indicada para o tratamento a curto prazo, em monoterapia, da insónia em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos. Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Circadin® é recomendada a toma de 1 comprimido (2mg), 1 a 2 horas antes de deitar. Este deve ser tomado fora das refeições, uma vez que a presença de alimentos no estômago retarda a absorção e o efeito. Também é recomendado não consumir bebidas alcoólicas, uma vez que podem diminuir a eficácia do tratamento.(59)

A duração do tratamento pode prolongar-se até 13 semanas e administração deve ser feita entre as 21h e as 23h. Desta forma a melatonina LP vai atuar durante o período de secreção de melatonina endógena e garantir que o efeito se prolonga durante toda a noite.(58)

Farmacocinética

Segundo o RCM do Circadin® a biodisponibilidade da melatonina é de 20%.(59) Esta baixa biodisponibilidade é justificada pelo facto de a melatonina sofrer um efeito significativo de primeira passagem.(60)

Cerca de 90% da melatonina é metabolizada a nível hepático, sendo as principais enzimas envolvidas no seu metabolismo a CYP1A1 e CYP1A2 e o seu principal metabolito é o 6-sulfatoxi-melatonina, que é eliminado na urina.(59)

O Circadin®, ao ser um comprimido de libertação prolongada, garante a libertação da substância ativa durante um maior período, o que permite mimetizar as concentrações da melatonina endógena durante a noite.(58)

Um estudo publicado em 2023 pela *Drugs in R&D* da autoria de Ait Abdellah e colaboradores., comparou a biodisponibilidade de comprimidos de melatonina de libertação prolongada com um spray sublingual. Neste estudo participaram 26 homens, entre os 18 e os 70 anos, aparentemente saudáveis. Para garantir que os alimentos não interferiam na absorção de melatonina, foi dada indicação aos participantes para tomarem o pequeno-almoço às 7h da manhã, sendo que podiam comer ou 2 bolos de pastelaria ou 3 fatias de pão com manteiga e geleia. Também receberam a indicação de evitar alimentos que tivessem na sua composição melatonina ou triptofano (o seu precursor). Os resultados obtidos no estudo encontram-se na Tabela 7.(61)

Tabela 7 - Valores de T_{max} , $T_{1/2}$ e C_{max} (61)

	Melatonina LP	Spray sublingual
T_{max} (min)	64.2 ± 44.2	23.3 ± 6.5
$T_{1/2}$ (min)	133.3 ± 43.1	47.5 ± 19.6
C_{max} (ng/mL)	1151 ± 565	2380 ± 950

Mecanismo de Ação

Segundo o RCM do Circadin®, a atividade da melatonina nos recetores MT1, MT2 e MT3 pode estar relacionada com a indução do sono por parte deste fármaco,(59) sendo que os seus efeitos no ciclo circadiano estão relacionados com as interações do fármaco com os recetores MT1 e MT2.(62)

O mecanismo concreto pelo qual a melatonina induz o sono continua desconhecido, podendo estar relacionado com: [1]: termorregulação: a diminuição da temperatura corporal pode diminuir a excitação e promover o sono; [2]: alteração nos níveis de monoaminas (neurotransmissores); [3]: alterações no ciclo circadiano.(63)

Eficácia

Um artigo original de Wade e colaboradores, publicado pela *Current Medical Research and Opinion* em 2011, avaliou num ensaio duplamente cego a eficácia da forma de libertação prolongada de melatonina no tratamento da insónia primária. Dos 930 voluntários interessados em participar no estudo, 791 foram selecionados. Os participantes eram homens e mulheres de várias faixas etárias (18 a 80 anos) com diagnóstico de insónia primária. Nas duas primeiras semanas do estudo todos os participantes receberam o placebo. Após esses períodos foram divididos em 2 grupos, metade dos participantes iniciaram o tratamento com melatonina LP, enquanto os restantes mantiveram o placebo. Após 3 semanas, o grupo do

placebo foi novamente dividido e metade iniciou o tratamento, elevando o total de participantes a tomar melatonina a 75% e o grupo da melatonina continuou o tratamento por mais 3 semanas. A equipa concluiu que, nos participantes aos quais foi administrada melatonina, diminuição do tempo de latência e o aumento da qualidade e do tempo total de sono eram significativas em relação ao grupo que recebeu o placebo.(64)

Dois anos mais tarde um artigo publicado pelo *Dove Press Journal*, da autoria de Roth e colaboradores reportou o teste da eficácia do Circadin® num ensaio duplamente cego durante 10 semanas (incluído o tempo de descontinuação). Os participantes eram homens e mulheres, com idades entre os 20 e os 80 anos, obrigatoriamente diagnosticados com insónia primária e não podiam ter tomado melatonina ou qualquer tipo de hipnótico nas últimas duas semanas ou pelo menos 5 vezes o tempo de semivida do fármaco. Dos 25 participantes iniciais apenas 13 preenchiam os requisitos e seguiram para o ensaio. Nas duas primeiras semanas todos os participantes receberam o placebo. Em seguida foram divididos em 2 grupos, um dos grupos manteve o placebo e o outro passou para a administração Circadin® durante um período de 6 semanas. Após as 6 semanas, iniciou-se um processo de descontinuação, e o grupo do Circadin® voltou a tomar o placebo. No grupo que tomou Circadin®, o tempo de latência (tempo que demoram a adormecer) foi inferior ao do grupo do placebo. Além disso, o grupo a receber o tratamento teve um tempo total de sono superior e acordava em média 37 minutos mais tarde do que o grupo do placebo.(65)

Segurança

Durante os ensaios clínicos realizados os principais efeitos secundários detetados foram os seguintes: dores de costas, faringite, dores de cabeça e astenia.(58,59,66) Não foram detetados sintomas de abstinência nem insónia *rebound* na fase de descontinuação dos ensaios clínicos acima descritos.(64,65)

1.3. Conclusão

O Circadin® foi aprovado para o tratamento da insónia em indivíduos com mais de 55 anos, estando disponível em Portugal.(59) Estudos realizados demonstram a eficácia da melatonina em diminuir o tempo de latência necessário para adormecer e aumentar o tempo total de sono, podendo a duração do tratamento chegar até às 13 semanas (58,64,65) Isto é uma vantagem em relação às benzodiazepinas, uma vez que o seu uso só está recomendado até 4 semanas.(30)

Ao contrário das benzodiazepinas, a melatonina não está associada a risco de dependência nem de aparecimento de insónia *rebound* após a descontinuação do tratamento.(64,65)

Tema 2 | O arroz vermelho fermentado no tratamento de dislipidemias

1. Introdução

As dislipidemias são caracterizadas por níveis plasmáticos de lipoproteínas anormais, estando normalmente associadas ao aumento do colesterol total (CT), aumento do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein cholesterol*, LDL-c), aumento dos triglicerídeos (TG) e redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein cholesterol*, HDL-c).(67)

As dislipidemias consoante os níveis plasmáticos de lipoproteínas podem ser divididas em 2 tipos: hiperlipidemias (elevados) ou hipolipidemias (baixos). Quanto à sua etiologia podem ser primárias, de origem genética, ou secundárias, quando as alterações estão relacionadas com o estilo de vida, regimes terapêuticos ou com outras patologias.(68)

As dislipidemias podem ainda ser classificadas tendo em conta a fração lipídica que se encontra alterada (Tabela 8).

Tabela 8 - Classificação laboratorial das dislipidemias(68)

Dislipidemia	Fração lipídica	Valor de referência
Hipercolesterolemia isolada	LDL-c	> 150 mg/dL
Hipertrigliceridemia isolada	Triglicerídeos (TG)	>160 mg/dL ou > 175 mg/dL (jejum)
Hipercolesterolemia mista	LDL-c e TG	LDL-c >150 mg/dL TG>160 mg/dL ou > 175 mg/dL (jejum)
HDL-c baixo	HDL-c isolado ou HDL-c, LDL-c e TG	Homens: HDL-c < 40 mg/dL Mulheres: HDL-c < 50 mg/dL Pode haver aumento de LDL-c e TG

Tratamento

O tratamento das dislipidemias tem uma forte componente não farmacológica, na qual estão incluídas uma dieta equilibrada, prática regular de exercício físico e, se for o caso, cessão tabágica. Em termos de dieta devem ser escolhidos os seguintes alimentos: frutas, legumes, vegetais, peixe, óleos vegetais, cereais integrais, iogurtes e nozes. Devem ser evitadas carnes vermelhas, alimentos ricos em hidratos de carbono refinados e sal.(69)

De acordo com as *guidelines* da *European Society of Cardiology* podem ser usados no tratamento farmacológico: (69)

- Estatinas (inibidores da síntese de colesterol)
- Inibidores da absorção de colesterol (ezetimiba)
- Quelantes de ácidos biliares
- Inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/quexina do tipo 9 (PCSK9)
- Fibratos
- Ácidos gordos n-3
- Lomitapida
- Mipomersen
- Inclisiran
- Ácido bempedóico

1.1. Estatinas

As estatinas são agentes hipolipemiantes, exercendo a sua ação através da inibição da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase e são a classe terapêutica com melhores resultados na diminuição do risco cardiovascular, morbidade e mortalidade.(68,70)

Mecanismo de ação

As estatinas inibem a síntese hepática de colesterol através da inibição da HMG-CoA redutase (Figura 4) levando à diminuição do colesterol intracelular. Esta redução leva ao aumento da expressão do recetor LDL, um recetor com capacidade de captar o colesterol circulante, reduzindo a concentração de LDL no plasma.(68,69)

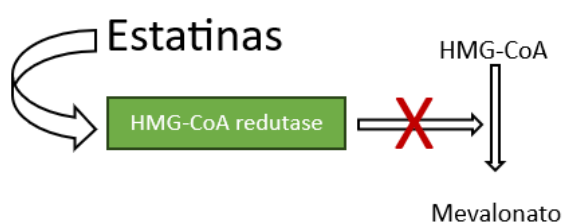


Figura 4 - Mecanismo de ação das estatinas (adaptado de (71))

Para além da redução do LDL-c, as estatinas também reduzem os TG (10-29%) e conseguem aumentar ligeiramente o HDL-c (1 a 10%).(69)

Farmacocinética

Existem diferentes estatinas e, apesar de apresentarem todas o mesmo mecanismo de ação, são evidentes algumas diferenças a nível farmacocinético.

Tabela 9 - Farmacocinética das estatinas(70,72)

Estatina	Biodisponibilidade	Ligação a proteínas	T _{max} (h)	C _{max} (mg/mL)	T ½ (h)	Metabolismo (CYP)
Atorvastatina 40mg	12%	80-90%	2-3	27-66	15-30	CYP3A4
Fluvastatina 80mg	6%	≥ 99%	4	56	4,7	CYP2C9
Lovastatina 40mg	5%	≥ 95%	2-4	10-20	2,9	CYP3A4
Pravastatina 40mg	18%	43-55%	0.9-1.6	45-55	1,3-2,8	Glicuronidação CYP3A
Rosuvastatina 40mg	20%	88%	3	37	20,8	CYP2C9 CYP2C19
Sinvastatina 40mg	5%	94-98%	1.3- 2.4	45-55	2-3	CYP3A4

Efeitos secundários

As estatinas por norma são bem toleradas, os principais sintomas adversos reportados são a nível muscular. Outros efeitos secundários associados ao uso de estatinas são: fadiga, sintomas gastrointestinais e dores de cabeça. Apesar de serem mais eficazes no tratamento de dislipidemias e na prevenção de doenças cardiovasculares como a aterosclerose, estes efeitos secundários associados às estatinas têm levado ao consumo de produtos naturais como alternativa ao tratamento com estatinas, entre os quais se encontra o arroz vermelho fermentado (Red Yeast Rice, RYR).(73)

1.2. Arroz vermelho fermentado (Red Yeast Rice, RYR)

Origem

O arroz vermelho fermentado (*Red Yeast Rice*, RYR) é obtido pela fermentação de arroz branco com *Monascus purpureus*.(71) O primeiro passo deste processo é colocar o arroz em água até ficar parcialmente gelatinoso e em seguida é adicionada a levedura. A mistura é incubada durante uns dias, devendo ser misturada periodicamente durante o processo de incubação.(74)

Da constituição do RYR fazem parte: açúcares, sendo o principal o amido, proteínas, água, ácidos gordos, pigmentos, esteróis, isoflavonóides. É durante o processo de fermentação que surgem as monacolinhas.(75) A monacolina K é responsável pela atividade do RYR, inibindo a síntese do colesterol.(71)

1.2.1. Monacolina K

Propriedades químicas

A monacolina K é pouco solúvel em água, sendo solúvel em solventes orgânicos. A sua fórmula molecular é $C_{24}H_{36}O_5$ e tem um peso molecular de 404,55. A monacolina K apresenta duas formas, ácida (forma ativa) e lactona.(76) As duas formas existem em equilíbrio, sendo que em meio ácido a forma predominante é a de lactona e em meios básicos/neutros predomina a forma ativa.(77)

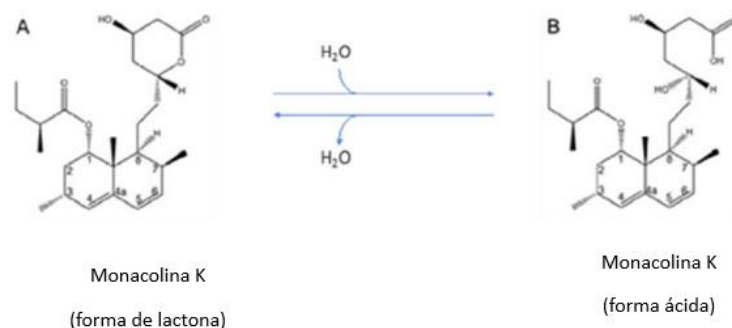


Figura 5 - Estrutura da monacolina K (A) e sua conversão na sua forma ácida (B) (adaptado de (77))

Segundo o *Safe assessment of monacolins*, publicado pela *European Food Safety Authority* em 2018, a monacolina K na sua forma de lactona é uma substância química idêntica à lovastatina. Apesar disto, as duas terminologias continuam a ser usadas: monacolina K para se referir à substância presente no RYR e lovastatina para se referir ao pró-fármaco.(77)

Mecanismo de ação

A monacolina K inibe a síntese do colesterol pelo mesmo mecanismo que as estatinas, ou seja, impedindo a transformação de HMG-CoA em mevalonato através de inibição reversível da HMG-CoA redutase.(71,76)

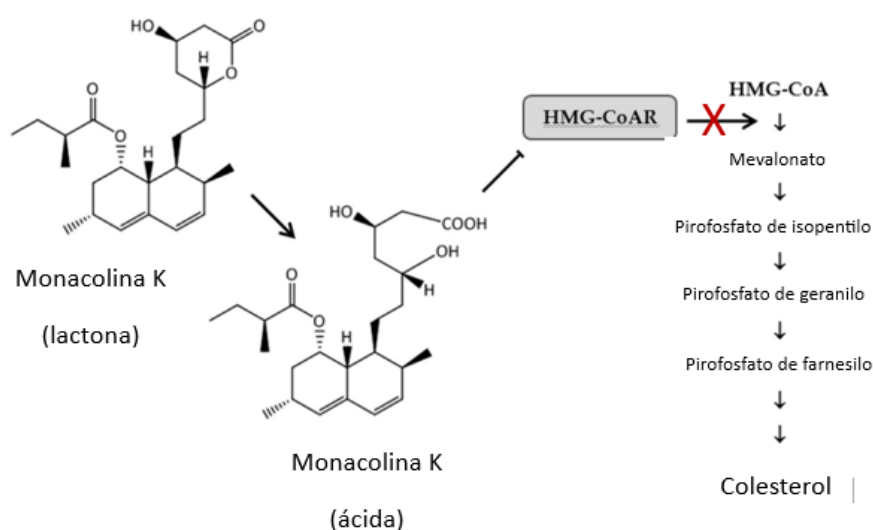


Figura 6 - Mecanismo de ação da monacolina K (adaptado de (71))

Farmacocinética

Um artigo original de Chen e colaboradores, publicado em 2013 pelo *International Journal of Pharmaceutics*, avaliou a dissolução e biodisponibilidade da lovastatina presente em 4 cápsulas LipoCol Forte® (RYR) e no Mevacor®. Os 14 participantes, com idades entre os 21 e 33 anos, foram divididos em 2 grupos. Um grupo tomava 4 cápsulas de LipoCol Forte® (22.8mg de lovastatina) ou Mevacor® (20mg de lovastatina). Na Tabela 10, encontram-se os resultados obtidos para ambos os grupos, para as formas de lactona e ácida de lovastatina. (78)

Tabela 10 - Valores obtidos no estudo de Chen e colaboradores (adaptado de (78))

	Grupo LipoCol Forte®		Grupo Mevacor®	
	Forma lactona	Forma ácida	Forma lactona	Forma ácida
C _{max} (ng/mL)	6.64 ± 4.68	131.0 ± 43.9	1.90 ± 1.90	5.92 ± 2.77
T _{max} (h)	1.68 ± 0.99	30.50 ± 11.39	3.75 ± 3.75	3.54 ± 0.97
Biodisponibilidade	181 ± 46	352 ± 85	100	100

Quando tomado LipoCol Forte®, a biodisponibilidade e a absorção da substância ativa é superior. Isto pode ser justificado pelo facto da velocidade de dissolução de lovastatina ser inferior, uma vez que esta é um passo limitante na absorção de fármacos de classe 2 (segundo o sistema de classificação biofarmacêutica).(78)

Eficácia vs. placebo

Um artigo original de Heinz e colaboradores, publicado em 2016 pela *Nutrition Research* e, avaliou a eficácia de uma dose de 3mg de monocolina K presente no arroz vermelho fermentado (RYR), num ensaio duplamente cego com a duração de 12 semanas. Os participantes eram homens e mulheres, com idades entre os 18 e 70 anos. Para serem elegíveis para o estudo, teriam que apresentar um nível de LDL-c entre 4,14-5,69 mmol/L, não podendo ter um índice de massa corporal (IMC) superior a 35 e níveis de triglicéridos superior a 4,52 mmol/L. Tendo em conta isto, dos 235 voluntários iniciais, foram selecionados 151 para o ensaio. Os participantes foram divididos em 2 grupos, 78 deles tomaram o placebo e os restantes 73 o suplemento. O suplemento continha: 20mg de RYR (contendo 3mg de Monocolina K), 2mg de Coenzima Q10, 0,5mg de astaxantina, 200µg de ácido fólico). Ao fim de seis semanas, os participantes que tomaram o suplemento tinham os seus valores de LDL-c reduzidos em 14,6%, valor que se manteve na avaliação final na décima segunda semana e uma redução de 11,2% no valor de CT. Estas reduções foram significativas uma vez que no grupo do placebo se verificou uma redução de 2,7% nos valores de LDL-c e de 1% nos de CT.(79)

Outro ensaio duplamente cego, do mesmo ano, da autoria de Kasliwal e colaboradores, publicado pela revista científica *Nutrition*, comparou a eficácia do RYR em relação a um placebo. Neste ensaio participaram homens e mulheres, de 18 a 65 anos, com diagnóstico recente de hiperlipemia que não podiam estar a fazer tratamento farmacológico. Dos 337 voluntários iniciais foram selecionados 191, tendo concluído o estudo 180. Após uma primeira avaliação, foram divididos em 2 grupos, 96 participantes receberam o suplemento (cápsula de 600mg, 2x/dia) e os restantes 95 o placebo. Para além de indicações para tomar o comprimido, também foram sugeridas aos participantes alterações no estilo de vida e na dieta por um nutricionista. Na primeira visita após iniciar o tratamento, na quarta semana, o grupo do suplemento teve uma redução de 22% nos valores de LDL-c, enquanto o grupo do placebo apenas 6,7%. No final do estudo, na décima segunda semana, o grupo do placebo apresentava uma redução dos valores de LDL-c de 3,5% em relação ao valor inicial e o grupo do suplemento, uma redução de 29%, tendo os valores desse grupo melhorado entre a quarta e a última semana.(80)

Um outro ensaio duplamente cego da autoria de Roth e colaboradores, publicado em 2018, testou a eficácia de XueZhiKang, um produto botânico extraído do RYR, em duas doses diferentes 1200mg/dia e 2400mg/dia. Um total de 116 participantes que tinham valores de LDL-c entre 160 e 240 mg/dL, CT superior a 240 mg/dL e TG superiores a 400 mg/dL foram distribuídos por 3 grupos. Um grupo tomou a dosagem de 1200mg/dia, outro grupo a de 2400mg/dL, sendo o último grupo, o grupo de controlo (placebo). No grupo que tomou a menor dose do RYR, a diminuição de LDL-c foi de 26.8%, um valor muito próximo ao grupo que tomou o dobro da dose, 27%. Relativamente ao grupo do placebo houve um aumento de 0.8% dos valores de LDL-c.(81)

Mais tarde, um ensaio duplamente cego, com a duração de 3 meses da autoria de Wang e colaboradores, publicado pela revista científica *The American Journal of Chineses Medicine* em 2019, testou a eficácia de um suplemento de RYR (contendo 8mg de monacolina K) em comparação com um grupo que tomou uma cápsula de GABA (para descartar um possível envolvimento deste no efeito do RYR) e um grupo controlo. Neste ensaio participaram indivíduos que tinham valores de LDL-c superiores a 100 mg/dL e de TG superiores a 200mg/dL. Os participantes foram divididos em 3 grupos: um grupo com 23 participantes tomou 1 cápsula de 400 mg RYR (contendo 8mg de monacolina K), outro grupo também com 23 participantes tomou a cápsula contendo GABA e os restantes 23 formaram o grupo de controlo. No fim do estudo não se notaram alterações significativas nos seguintes parâmetros no grupo GABA e no grupo controlo: CT, TG, LDL-c e HDL-c. No grupo que tomou o suplemento de RYR foram notadas melhorias em todos os parâmetros acima referidos.(82)

Tabela 11 - Variação dos níveis de TC, TG, LDL-c e HDL-c do grupo suplemento (82)

Parâmetro	Inicial	Após 3 meses
TC	237	192.5
TG	132.5	112.5
LDL-c	153	122
HDL-c	51	54

Eficácia vs. Estatinas

Um ensaio clínico duplamente cego, da autoria de Halbert e colaboradores, publicado em 2010 comparou a tolerância de RYR com pravastatina. O estudo decorreu durante 12 semanas e foram aprovados para nele participar 54 indivíduos, dos quais 43 acederam a participar. Os participantes selecionados já tinham reportado intolerância as estatinas associada ao desenvolvimento mialgias. Estes foram divididos em 2 grupos, um grupo de 21 participantes tomou 4 cápsulas de 600 mg de RYR/2xdia e o outro grupo de 22 participantes tomou 40mg/dia de pravastatina. No fim do estudo, o grupo do RYR teve uma redução do cLDL de 30% e de CT de 23%. O grupo que tomou pravastatina, teve uma redução de cLDL de 27% e de CT de 19.6%.(83)

Um ensaio clínico com duração de 1 ano, publicado pela *Clinical and Experimental Nephrology*, da autoria de Gheith e colaboradores, comparou a eficácia e a segurança de *Monascus purpureus Went Rice* (também conhecido por RYR) com 20 mg de fluvastatina. Os 72 participantes foram divididos em 3 grupos: 20 tomaram 600mg de RYR 2x/dia durante 1 mês, passando depois a 1x/dia, 30 tomaram 20mg/dia de fluvastatina e os restantes 22 fizeram parte do grupo controlo. Após meio ano de tratamento, no grupo da estatina tinha havido uma redução de 38% de LDL-c e no grupo do RYR 28.8%. No final do estudo, o grupo da fluvastatina teve uma redução de 42% e o grupo do RYR de 30.2%. No grupo de controlo não foram verificadas alterações significativas em nenhum desses períodos. Apesar do *Monascus purpureus Went Rice* ter de uma eficácia inferior à da estatina, demonstrou ter uma significativa eficácia em comparação com o placebo.(84)

Um ensaio clínico mais recente, da autoria de Laffin e colaboradores, publicado em 2023 pelo *Journal of the American College of Cardiology*, comparou a eficácia da rosuvastatina 5mg com

6 suplementos diferentes, entre os quais o RYR (Arazo Nutrition®). O estudo teve a duração de 28 dias e 199 participantes. Estes tinham como condição de participação no estudo: ter entre 40 e 75 anos, LDL-c entre 70 e 189 mg/dl, não ter historial de doença cardiovascular aterosclerótica, não estar a fazer tratamento com estatinas nem tomar nenhum dos suplementos em estudo. Os participantes foram divididos ao caso por grupos, tendo ficado 25 no grupo da rosuvastatina (terminaram o estudo 24), 25 no grupo do placebo (terminaram o estudo 24) e 25 no grupo do Arazo Nutrition® (terminaram o estudo 23), os restantes foram divididos pelos restantes suplementos. No fim do estudo, o grupo do placebo teve uma redução do LDL-c de 2,6%, o grupo do Arazo Nutrition® de 6,6% e o grupo da rosuvastatina de 37,9%. Apesar do suplemento de RYR ter demonstrado um pouco mais de eficácia que o placebo, é muito menos eficaz do que a estatina com a qual foi comparado.(85)

Segurança

Durante o ensaio clínico de Heinz e colaboradores, os efeitos secundários mais reportados foram flatulência, tendo também sido reportados casos de diarreia e obstipação que se verificaram em ambos os grupos. Não foram detetadas diferenças significativas nos seguintes parâmetros bioquímicos: glicemia em jejum, insulina em jejum, Hb1Ac, proteína C reativa, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ácido úrico, creatinina e creatinina quinase.(79) Segundo o estudo realizado por Kasliwal e colaboradores, o suplemento foi bem tolerado pelos participantes, sendo os efeitos secundários reportados azia, diarreia e vômitos, não tendo sido registados efeitos adversos severos. Não foram notadas alterações significativas nos parâmetros de segurança: IMC, creatinina sérica, bilirrubina total, ALT, ASP, fosfatase alcalina, HbA1c e ureia nitrogenada no sangue.(80) No ensaio clínico da autoria de Gheith e colaboradores, não foram observadas alterações significativas, tendo os resultados sido parecidos tanto para a estatina como para *M. purpureus*, nos seguintes parâmetros bioquímicos: enzimas hepáticas, bilirrubina, ALT e creatinina quinase. O valores destes parâmetros encontravam-se dentro dos valores normais. Relativamente à albumina sérica houve um aumento semelhante, mas significativo, comparando com o grupo controlo. (84)

1.3. Conclusão

O arroz vermelho fermentado tem na sua composição monacolina K que, tal como as estatinas possui a capacidade de inibir a síntese do colesterol, através da inibição da HMG-CoA redutase.(71) Existem estudos que comprovam maior eficácia do RYR em relação ao placebo.(79–82) No estudo Halbert e colaboradores, o RYR demonstrou uma eficácia semelhante à pravastatina na diminuição de cLDL e CT,(83) nos estudos de Gheith e colaboradores e Laffin e colaboradores, demonstrou ter uma eficácia mas inferior à fluvastatina e à rosuvastatina.(84,85)

Conclusão global

Concluindo o estágio curricular em farmácia comunitária, termino a última etapa da minha formação enquanto estudante do MICF.

O estágio foi crucial para consolidar todos os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares ao longo do curso, adquirir competências que serão essenciais para o meu dia a dia como farmacêutica e perceber a importância do farmacêutico na comunidade.

As farmácias são locais de fácil acesso ao público e, onde este pode obter informações e esclarecimentos sobre a sua medicação e problemas de saúde menores. Diariamente encontramos pessoas com dificuldade em perceber e cumprir o seu regime esquecendo-se muitas vezes de tomar a medicação, conforme prescrição médica. Estas situações são bastante frequentes, devido a uma combinação de fatores, tais como: falta de literacia em saúde, demência, analfabetismo, falta de à-vontade ou até arrogância (orgulho/dificuldade em admitir uma fragilidade). Em muitos casos é necessário esclarecer o paciente mais do que uma vez, reforçando a importância da adesão à terapêutica de uma forma empática e que o paciente possa compreender. Oferecer serviços como a PIM não só acresce valor à farmácia, como também facilita a vida dos doentes e contribui para melhorar a sua qualidade de vida. Diariamente surgem pacientes com problemas de saúde menores tais como gripes, queimaduras solares, picadas de insetos, alergias, entre outros. Nestes casos, o farmacêutico avalia a situação de forma independente, aconselhando um determinado tratamento ao paciente ou encaminhando-o para o centro de saúde/hospital, sempre que se justifique essa necessidade.

Ao longo de seis meses, a maior dificuldade com que me deparei foi a interação farmacêutico-utente. Apesar de o nosso curso nos instruir e capacitar em termos teóricos, não somos suficientemente preparados para o contacto prático com o utente. A este facto acresce a personalidade de cada pessoa que, por vezes pode tornar-se mais limitante num contacto próximo e íntimo com o doente. Esta constante adaptação a várias pessoas, com personalidades distintas, numa tentativa de deixá-las confortáveis e esclarecidas foi um grande desafio numa fase inicial. No entanto, sinto que aos poucos fui melhorando a minha capacidade de comunicação e interação com o público.

Agora, com a minha formação académica concluída, irei continuar a participar em ações de formação e ter uma constante atualização dos meus conhecimentos uma vez que trabalhamos numa área que está em constante evolução e inovação, para desta forma aprofundar os meus conhecimentos, evoluir diariamente enquanto profissional de saúde, podendo assim prestar um serviço cada vez mais diferenciador e honrar a nossa tão nobre profissão.

Bibliografia

1. Santos Cruz R. Evolução do conceito de adesão à terapêutica. Saúde&Tecnologia. Novembro de 2017;18:11–6.
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. Maio de 2012;73(5):691–705.
3. Norma Geral: Preparação Individualizada de Medicação (PIM) [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2018 [citado 12 de Março de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/qualidade/norma-geral-para-a-preparacao-individualizada-de-medicacao/>.
4. Mendes AP. Dispositivos de auxílio à administração de medicamentos I: Benefícios e limitações [Internet]. Centro de Informação do Medicamento. 2017 Mar [citado 17 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_dispositivos_i_111851673459412cdc8a0e2.pdf.
5. Guerreiro I, Fernandes J, Técnico-científica Sílvia Rodrigues Farmacêutica C, Nacional das Farmácias A, João Mendes M. SERVIÇO DE PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA DA MEDICAÇÃO GUIA PRÁTICO Ficha técnica Autores.
6. Mendes A. Dispositivos de auxílio à administração de medicamentos II: Aspectos práticos [Internet]. 2017 Mar [citado 27 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_dispositivos_ii_64450247459412d153a971.pdf.
7. MDS at a glance [Internet]. [citado 18 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.venalink.co.uk/mds/#mdsintro>
8. GlucoMen Areo 2K - GlucoMen Day PT [Internet]. [citado 17 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://glucomenday.com/newplatform/pt/glucomen-areo-2k/>
9. Grossi S, Pascali P. Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus [Internet]. Grossi S, Pascali P, editores. São Paulo; 2009 [citado 17 de Agosto de 2023]. Disponível em: www.saudedireta.com.br%2Fdocsupload%2F13403686111118_1324_manual_enfermagem.pdf&usg=AOvVaw2tYbaQImcN4TOjredb20_8&opi=89978449
10. Guias orientadores de Boa Prática em enfermagem de Saúde infantil e Pediátrica - VOLUME II [Internet]. Vol. 2. 2011 [citado 17 de Agosto de 2023]. 89–112 p. Disponível em: www.ordemenfermeiros.pt%2Fmedia%2F8906%2Fcadernosoe_guiasorientadoresboa_praticaceesip_volii.pdf&psig=AOvVaw1DUoRKv0H7l_Wfnv40ChEe&ust=1690836775765318&opi=89978449
11. Wellion LUNA Tiras Teste CHOL [Internet]. 2010 [citado 18 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.wellion.pt/pt/produtos/tiras_teste/luna_teststrips_chol/
12. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. Vol. 38, Journal of Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 982–1004.
13. Sociedade Portuguesa de Hipertensão: Monitorização da Hipertensão Arterial [Internet]. [citado 17 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/92
14. Afonso AD, Moura FH, Digitally G, Henrique F, George M, George HM. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus PALAVRAS-CHAVE: Diabetes ; Diagnóstico Médicos e Enfermeiros do Serviço Nacional de Saúde

- Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)-Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes (diabetes@dgs.pt) [Internet]. 2011. Disponível em: www.dgs.pt
15. Afonso AD. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão Arterial PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde [Internet]. 2011. Disponível em: www.dgs.pt
 16. George FH. Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017: Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [Internet]. 2017 [citado 24 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto/>
 17. George F. Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. [Internet]. [citado 24 de Junho de 2023]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/abordagem-terapeutica-farmacologica-na-diabetes-mellitus-tipo-2-no-adulto/>
 18. Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, et al. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Revista Portuguesa de Imunoalergologia [Internet]. 2017 [citado 18 de Junho de 2023];25(1):9–26. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/terapeutica-inalatria-tnicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf.
 19. Simon A. Ordem dos Farmacêuticos, e-publicação: Dispositivos de Inalação I Tipos e seleção [Internet]. 2019 [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0CAIQw7AJahcKEwiYnpi75rKBAXUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F%2Fwww.ordemfarmaceuticos.pt%2Ffotos%2Fpublicacoes%2Fe_publicacao_dispositivos_de_inalacao_i_final_19617646165df0d11248f0e.pdf&psig=AOvVaw0wWh8Xvc96M8C8zdglCKZ0&ust=1695079795976965&opi=89978449
 20. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Ventilan 5 mg/ml solução para inalação por nebulização [Internet]. [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 21. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Spiolto Respimat 2,5microgaas/2,5microgrmas, solução para inalação [Internet]. [citado 18 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 22. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Ultibro Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas pó para inalação, cápsulas [Internet]. [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 23. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Gibiter Easyhaler, 160 microgramas/4,5 microgramas/inalação, pó para inalação. [citado 18 de Maio de 2023]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 24. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Symbicort 160 microgramas/dose + 4,5 microgamas/dose suspensão pressurizada para inalação [Internet]. [citado 18 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 25. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Seretaide Diskus, 50 microgrmas/100 microgramas/dose pó para inalação, em recipiente unidose [Internet]. [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

26. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | BiResp Spiromax 160 microgramas/4,5 microgramas, pó para inalação [Internet]. [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biresp-spiromax-epar-product-information_pt.pdf
27. CHMP. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Breataris Genuair 322 microgramas pó para inalação [Internet]. [citado 18 de Maio de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bretaris-genuair-epar-product-information_pt.pdf
28. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Anoro Ellipta 55 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose [Internet]. [citado 18 de Junho de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/anoro-ellipta-epar-product-information_pt.pdf
29. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 205–16.
30. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 1 de Dezembro de 2017;26(6):675–700.
31. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. Vol. 93, *Neuron*. Cell Press; 2017. p. 747–65.
32. Smith D, Schabus M, Dang-Vu TT. Sleep: Implications for theories of dreaming and consciousness. Em: *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier Science Ltd.; 2016. p. 357–73.
33. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(2):307–49.
34. Elias C, de Sousa. Manuela, Andrade R, Soares P. PERTURBAÇÕES DO SONO: INSÓNIA. Boletim do Centro de Informação do Medicamento [Internet]. Julho de 2021 [citado 23 de Agosto de 2023];1–7. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CAIQw7AJahcKEwjY_MnX9PKAAxUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F%2Fwww.ordemfarmaceuticos.pt%2Ffotos%2Fpublicacoes%2Fboletimcim_jul_set_2021_9312507706189359b9d9cd.pdf&psig=AOvVaw1KZYgg3s5ATMqiUW_UEXCa&ust=1692884582075878&opi=89978449
35. Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. Vol. 18, *Annals of Clinical Psychiatry*. 2006. p. 49–56.
36. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *Journal of Psychopharmacology*. 1 de Agosto de 2019;33(8):923–47.
37. Nishino S, Mignot E. Drug Treatment of Patients with Insomnia and Excessive Daytime Sleepiness Pharmacokinetic Considerations. 1999 Out.
38. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Girardi P, et al. Expert opinions and consensus recommendations for the evaluation and management of insomnia in

- clinical practice: joint statements of five Italian scientific societies. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020.
39. Sarmiento U, de Souza T, Marinim Aline, Lopes E. Benzodiazepínicos: farmacologia, uso, contaminação ambiental e métodos analíticos para sua determinação. *Perspectivas Experimentiase Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde* . 2022;8:15–24.
 40. Aastha P, Navneet K, Anshu A, Pratima S, Dharma K. 1, 5 Benzodiazepines: Overview of Properties and Synthetic Aspects [Internet]. Vol. 3, *Research Journal of Chemical Sciences*. 2013. Disponível em: www.isca.in
 41. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2017 Jan [citado 22 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
 42. Temazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00231>
 43. Estazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01215>
 44. Flurazepam: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00690>
 45. Triazolam: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00897>
 46. NORMA DA DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE| Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia Médicos do Sistema Nacional de Saúde [Internet]. 2011. Disponível em: www.dgs.pt
 47. Melatonin Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01065>
 48. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Morfex 15mg cápsulas [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 49. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Normison 20 mg cápsulas moles [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 50. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Halcion 0,25mg comprimidos [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 51. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Dormonoct 1mg comprimidos [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 52. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Dormicum 15mg comprimidos revestidos [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 53. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Brotizolam Primegen 0,25mg comprimidos [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 54. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Lorazepam Labesfal 1 mg comprimidos [Internet]. [citado 23 de Agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

55. Pévet P. Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 31 de Março de 2002;4(1):57–72. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2002.4.1/ppevet>
56. Morin AK. Strategies for Treating Chronic Insomnia. *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE* [Internet]. 15 de Maio de 2006 [citado 18 de Agosto de 2023];12:230–45. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/may06-2309ps230-s245>
57. Roberto P, Júnior¹ S, Cabral¹ R, Oliveira AL, Gomes¹ R, Bruno P, et al. Artigos de Revisão Melatonina exógena e seus efeitos metabólicos: revisão da literatura Exogenous melatonin and its metabolic effects: literature review. Vol. 1. 2019.
58. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. Vol. 13, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012. p. 895–905.
59. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | Circadin 2mg comprimidos de libertação prolongada [Internet]. [citado 18 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
60. Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, et al. Molecular Sciences Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum. *Disorder Int J Mol Sci*. 2021;22:1490.
61. Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, et al. Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. *Drugs in R and D*. 1 de Setembro de 2023;
62. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: Possible mechanisms of action. Vol. 119, *International Journal of Neuroscience*. 2009. p. 821–46.
63. Assessment report for Circadin [Internet]. 2007 [citado 28 de Agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/circadin-epar-scientific-discussion_en.pdf
64. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: Evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin*. Janeiro de 2011;27(1):87–98.
65. Roth T, Nir T, Zisapel N. Prolonged release melatonin for improving sleep in totally blind subjects: A pilot placebo-controlled multicenter trial. *Nat Sci Sleep*. 2015;7:13–23.
66. Quera-Salva MA, Claustat B. Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin[®]) in insomnia. *Encephale*. 1 de Dezembro de 2018;44(6):548–57.
67. Duval C, Müller M, Kersten S. PPAR α and dyslipidemia. Vol. 1771, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2007. p. 961–71.
68. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1 de Agosto de 2017;109(1). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>
69. Pereira de Moura J, Couto L. Abordagem das Dislipidemias à luz das Guidelines da ESC/EAS. 2019 [citado 30 de Agosto de 2023]; Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CAIQw7AJahcKEwiwofqD8rKBaxUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F>

- %2Fspaterosclerose.org%2Fimages%2Fpdf%2FAFSPA_eca31.PDF&psig=AOvVaw3G_K EK_xQ-Y_KpVryTtSyl&ust=1695082888435712&opi=89978449
70. Antonio F, Fonseca H. Farmacocinética das estatinas. Vol. 85, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005.
 71. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 1 de Dezembro de 2019;39:e1–8.
 72. Pravastatin: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00175>
 73. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 1 de Junho de 2015;240(2):415–23.
 74. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal.* 1 de Agosto de 2018;16(8).
 75. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. Vol. 77, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier Inc.; 2021. p. 620–8.
 76. Xiong Z, Cao X, Wen Q, Chen Z, Cheng Z, Huang X, et al. An overview of the bioactivity of monacolin K / lovastatin. *Food and Chemical Toxicology.* 1 de Setembro de 2019;131.
 77. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal.* 1 de Agosto de 2018;16(8).
 78. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 28 de Fevereiro de 2013;444(1–2):18–24.
 79. Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutrition Research.* 1 de Outubro de 2016;36(10):1162–70.
 80. Kasliwal RR, Bansal M, Gupta R, Shah S, Dani S, Oommen A, et al. ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia. *Nutrition.* 1 de Julho de 2016;32(7–8):767–76.
 81. Roth EM, Moriarty P, Li S, Duan Z, Guo S, Liu P, et al. Red Yeast Rice Extract Shows Equivalency to Statins. 27 de Março de 2018; Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.128.suppl_22.A11306
 82. Wang TJ, Lien ASY, Chen JL, Lin CH, Yang YS, Yang SH. A Randomized Clinical Efficacy Trial of Red Yeast Rice (*Monascus pilosus*) Against Hyperlipidemia. *American Journal of Chinese Medicine.* 2019;47(2):323–35.
 83. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, et al. Tolerability of Red Yeast Rice (2,400 mg Twice Daily) Versus Pravastatin (20 mg Twice Daily) in Patients With Previous Statin Intolerance. *American Journal of Cardiology.* 15 de Janeiro de 2010;105(2):198–204.
 84. Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, Shoeir Z, Sobh M. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with secondary hyperlipidemia. *Clin Exp Nephrol.* Junho de 2008;12(3):189–94.
 85. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on

Lipids and Inflammatory Biomarkers. J Am Coll Cardiol. 3 de Janeiro de 2023;81(1):1–12.

Anexos

Anexo 1: Panfleto para divulgação do serviço PIM



O QUE É A PIM?

É um serviço através do qual o farmacêutico **organiza a medicação** do utente (para uso oral) de acordo com a posologia prescrita pelo seu médico num único dispensador.

INTERESSADO?

Pergunte pelo serviço no balcão da farmácia ou entre em contacto através de:

Tel: 276 34 29 52

Email: farmaciamaldonado87@gmail.com

ESTE SERVIÇO É INDICADO A...

- ✓ Utentes polimedicados;
- ✓ Regimes terapêuticos complexos;
- ✓ Limitações físicas/visuais/cognitivas;
- ✓ Esquecimento constante.

VANTAGENS:

Medicação organizada semanalmente ou mensalmente, garantindo:

- ✓ Medicamento certo!
- ✓ Na dose certa!
- ✓ Na hora certa!

INFORMAÇÕES A DAR AO SEU FARMACÊUTICO:

- ✓ Medicação e produtos de saúde e bem-estar que usa;
- ✓ Guia de tratamento;



O utente deve informar o farmacêutico sobre qualquer alteração do tratamento feita pelo médico.

COMO TOMAR A PIM?

A sua medicação fica organizada em colunas e linhas!

- ✓ Cada coluna corresponde a hora do dia/refeição;
- ✓ Cada linha corresponde ao dia da semana.

Hora/refeição da toma

Dia da semana



Exemplo:

A SECÇÃO RODEADA
CORRESPONDE AO:

PEQUENO-ALMOÇO
(COLUNA) DE TERÇA
(LINHA).



Anexo 2: Documento para consulta interna sobre o uso correto de inaladores

INALADORES

INALADORES DE PÓ SECO

Dispositivos Unidose

BREEZHALER®	
Miflonide® Ultibro® Xoterna®	1. Retirar a tampa. 2. Colocar a cápsula. 3. Fechar e apertar as patilhas.

Dispositivos Multidose

ELLIPTA ®	
Anoro® Elebrato® Incruse® Laventair® Revinty® Relvar®	1. Abrir a tampa. 2. Deslizar a tampa para baixo até ouvir um "click". 3. O contador de doses conta menos 1. 4. Dose carregada.
SPIROMAX®	
Biresp® Duoresp® Spiromax®	1. Segurar o Spiromax na vertical. 2. Abrir a tampa até ouvir um click. 3. Dose carregada.
GENUAIR®	
Brisomax® Veraspir® Brisovent® Maizar® Seretaide®Flixotaide®	1. Segurar a parte exterior. 2. Deslizar a alavanca até ouvir um click. 3. Dose carregada.
EASYHALER®	
Gibiter®	1. Encaixar o inalador da tampa protetora e de seguida abra a tampa 2. Agitar de cima para baixo 3 a 5x. 3. Apertar até ouvir um "click". 4. Dose carregada.
TURBOHALER®	
Symbicort®	1. Retirar a tampa. 2. O inalador deve estar em posição vertical. 3. Rodar a base num sentido até ao limite e em seguida no sentido oposto. 4. Ao ouvir o "click" a dose está carregada.

TÉCNICA INALATÓRIA

1. Preparar o dispositivo e efetuar uma respiração lenta.
2. Colocar o dispositivo entre os lábios e apertar firmemente.
3. Inspirar intensa e profundamente.
4. Sustentar a respiração 10s.
5. Retirar o dispositivo da boca.

*Se forem corticoides deve bochechar após a inalação.

INALADORES

INALADORES DE NÉVOA SUAVE

RESPIMAT®	
Spiolto® Spiriva®	1. Com a tampa de proteção fechada, segurar o inalador na vertical. 2. Rodar a base na direção das setas até ouvir um "click". 3. Abrir a tampa de proteção
TÉCNICA INALATÓRIA	
1. Preparar o dispositivo e efetuar uma respiração lenta. 2. Colocar o dispositivo entre os lábios e inspirar lentamente. 3. Pressionar o botão e continuar a inspirar lentamente. 4. Sustentar a respiração 10s. 5. Expirar lentamente.	

INALADORES PRESSURIZADOS

Symbicort® Flutiform® Ventilan® Brisovent®	1. Agitar o inalador e de seguida retirar a tampa. 2. O inalador deve ficar em posição vertical. 3. Colocar o bocal entre os lábios e fechar os lábios. 4. Inspirar lenta e profundamente ao mesmo tempo que pressionar o contador. 5. Sustentar a respiração durante 5s. 6. Antes de expirar, deixar de pressionar o contador e tirar o inalador da boca.
---	---

Anexo 3: Formações

Formação	Duração
Preparação Individualizada de Medicação: da Teoria à Prática	2h
Principais patologias da pele na farmácia comunitária	2h
Self-care Interventions for Health Webinar	1h
Abordagem trans na farmácia comunitária	2h
Roche care 4 you – Digitalização: O impacto na gestão da diabetes	1h
Roche care 4 you – Vigiar a glicemia: uma ferramenta para motivar	1h
Roche care 4 you – Consulta farmacêutica para a Pessoa com Diabetes	1h



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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