



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Flávia Monteiro Matos

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Flávia Monteiro Matos

Farmácia da Boa Hora

fevereiro a maio de 2023

Hospital CUF Porto

julho a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz Junqueiro

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Catarina Rodrigues

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 28 de setembro de 2023

Flávia Monteiro Matos

Resumo

Este relatório é referente ao estágio curricular que realizei ao longo de 6 meses, sendo 4 deles na farmácia da Boa Hora e os outros 2 meses no Hospital CUF Porto.

A primeira parte deste relatório é relativa à contextualização do estágio, bem como das atividades que realizei tanto a nível comunitário, como a nível hospitalar. A secção A concerne a farmácia comunitária, estando descritas as três atividades que ocorreram nesta circunstância: uma explicação acerca do mecanismo de ação da diosmectite no tratamento da diarreia aguda, bem como um resumo do tratamento da mesma, tendo sido elaborado um panfleto para a equipa da farmácia; um atendimento que envolveu a dispensa de contraceção de emergência a uma utente com Síndrome de Wolff-Parkinson-White; e a realização de um rastreio cardiovascular que ocorreu no mês de maio, mês do coração. A secção B deste relatório refere-se ao estágio em farmácia hospitalar, estando apresentadas as três atividades elaboradas neste contexto: uma pesquisa acerca do uso *off-label* de voriconazol intravítreo num doente com uma endoftalmite causada por *Candida* spp.; averiguar a razão da suspensão de suplementação de ferro numa doente admitida com uma infeção do trato urinário; e uma pesquisa acerca da utilização *off-label* da mitomicina-C em cirurgias de ceratectomia fotorrefrativa, de modo a diminuir certas complicações que advêm deste tipo de cirurgias.

A segunda parte deste relatório divide-se em dois temas que elaborei ao longo do estágio em farmácia comunitária. O primeiro tema debate-se sobre o uso de gonadotrofinas recombinantes no tratamento da fertilidade. A escolha deste tema foi devido ao facto da farmácia da Boa Hora se localizar perto do Centro Materno-Infantil do Norte e, como tal, receber inúmeras prescrições com este tipo de medicação. Assim, decidi fazer um estudo acerca de todas as gonadotrofinas recombinantes disponibilizadas em Portugal, bem como fazer uma comparação entre elas. O segundo tema é relativo ao uso da melatonina no tratamento de insónias, sendo que a procura por suplementos com melatonina é cada vez maior devido aos diversos estudos que já comprovaram a sua eficácia. Este tema foi a base da formação que realizei na farmácia em maio de 2023.

Agradecimentos

Chegou ao fim uma das etapas mais importantes da minha vida e, como tal, sinto um orgulho imenso por ter conseguido ultrapassar todos os desafios que este curso me colocou. Contudo, obviamente que não posso esquecer todos os que me apoiaram neste percurso, bem como, neste estágio.

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o seu corpo docente que, de uma forma ou de outra, marcou o meu percurso.

Agradeço à Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz Junqueiro, a minha orientadora do estágio curricular, pela disponibilidade demonstrada.

Agradeço à equipa da farmácia da Boa Hora, ao Dr. Paulo, à Dra. Catarina, à Carolina, à Sónia e à Sofia, pelo carinho com que me receberam, bem como por todos os ensinamentos que pude adquirir ao longo de todo o estágio realizado na farmácia. Fico grata por toda a confiança que depositaram em mim desde o início do estágio.

Agradeço à equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, à Dra. Ana Plácido, à Dra. Ana Vinagre, ao Dr. Pedro, à Dra. Nádia, à Dra. Carolina, à Dra. Catarina, à Dra. Mafalda, à Dra. Isabel, assim como aos auxiliares Artur, Mónica, Fábria, Nuno, José e Filipa. O meu estágio hospitalar ficou marcado pela vossa boa disposição, bem como pela vontade de quererem sempre fazer melhor. São, sem dúvida, um exemplo do que uma ótima equipa consegue proporcionar.

Agradeço a todos os meus colegas que me acompanharam ao longo destes 5 anos, especialmente, à Soraia, companheira desde o primeiro dia e a quem eu fico eternamente grata por me ter acompanhado estes 5 anos. Seremos para sempre a dupla imbatível da FFUP, o tico e o teco e as melhores dançarinas que esta faculdade já viu. Agradeço também à Ana, a minha querida companheira de casa que, apesar de apenas 2 anos vividos com ela, me fez perceber que não é preciso conhecer alguém há muito tempo para sentir uma confiança enorme numa pessoa.

Em último, mas sem dúvida os mais importantes, agradeço aos meus pais que sempre me apoiaram em tudo e me permitiram chegar assim tão longe. Obrigada por serem os meus melhores amigos e nunca duvidarem das minhas capacidades. Sou o que sou graças a vocês.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice Geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ixx
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular.....	1
2 - Cronograma e sua explicação	2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Diosmectite no tratamento da diarreia aguda	4
Atividade 2: Dispensa de contraceção de emergência para doente com síndrome de Wolff-Parkinson-White	6
Atividade 3: Realização de Rastreio Cardiovascular	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1 - Contextualização do estágio curricular.....	10
2 - Cronograma e sua explicação	11
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Voriconazol intravítreo no tratamento de endoftalmite causada por <i>Candida</i> spp. (uso <i>off-label</i>)	13
Atividade 2: Suspensão da suplementação de ferro aquando de uma infeção do trato urinário.....	15
Atividade 3: Uso <i>off-label</i> de mitomicina-C em cirurgias PRK.....	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Gonadotrofinas Recombinantes no Tratamento da Infertilidade.....	19
Contextualização	19
Infertilidade	19
Tratamento	20
GONAL-f®.....	21
Ovaleap®	21

Bemfola®	22
Puregon®	22
Elonva®	23
Pergoveris®	24
Luveris®	24
OVITRELLE®	25
Rekoverle®	25
Conclusão	26
Tema 2 – Melatonina: uma terapêutica eficaz no tratamento de insónias	27
Contextualização	27
O Sono	27
Ritmos Circadianos	28
Moléculas envolvidas na Regulação do Sono	29
A Privação do Sono.....	30
Privação do Sono e Insónias	30
Tratamento de Insónias: Melatonina	31
Síntese, Secreção e Mecanismo de Ação da Melatonina.....	31
Segurança e Eficácia da Administração da Melatonina	32
Benzodiazepinas.....	33
Melatonina vs. Benzodiazepinas.....	34
Higiene do Sono – Tratamento Não Farmacológico	34
Conclusão	35
Conclusão global	36
Bibliografia	38
Anexos.....	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação estrutural das moléculas de FSH, LH e hCG. Retirado da referência 61.....	21
Figura 2 - Síntese da melatonina a partir do triptofano. Retirado da referência 95.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária.....	2
Tabela 2 - Cronograma semanal das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar.....	12

Índice de Anexos

Anexo 1 - Lista das formações assistidas em contexto de farmácia comunitária.....	37
Anexo 2 - Panfleto sobre o mecanismo de ação da diosmectite e o tratamento da diarreia aguda, realizado no âmbito da atividade 1 de farmácia comunitária.....	37
Anexo 3 - Imagem partilhada nas redes sociais da farmácia da Boa Hora, no âmbito da atividade 3 de farmácia comunitária.....	38
Anexo 4 - <i>Power-point</i> apresentado à equipa da farmácia da Boa Hora, no âmbito da formação interna com base no tema 2.....	52

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AAM: Auxiliares de Ação Médica
AA-NAT: Arilalquilamina-N-acetiltransferase
AMH: Hormona Anti-mulleriana
AMPc: Monofosfato de Adenosina Cíclico
ASMT: Acetilserotonina-O-metiltransferase
ATP: Trifosfato de Adenosina
CTP: Peptídeo Carboxil-Terminal
FDA: *Food and Drug Administration*
FSH: Hormona Folículo-Estimulante
FSH-CTP: Corifolitropina Alfa
GABA: Ácido Gama-aminobutírico
GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana
HCP: Hospital CUF Porto
IMC: Índice de Massa Corporal
LASIK: *laser in situ keratomileusis*
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
LH: Hormona Luteinizante
N1: Estágio 1
N2: Estágio 2
N3: Estágio 3
NREM: *Non-Rapid Eye Movement*
OHSS: Síndrome de Hiperestimulação Ovárica Precoce
PRK: Ceratectomia Fotorrefrativa
RCM: Resumo das Características do Medicamento
REM: *Rapid Eye Movement*
rFSH: Hormona Folículo-Estimulante Recombinante
rhCG: Gonadotrofina Coriônica Humana Recombinante
rLH: Hormona Luteinizante Recombinante
uhCG: Gonadotrofina Cariônica Humana Urinária
UI: Unidade Internacional
UPEC: *Escherichia coli* UroPatogénica

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de 1 de fevereiro a 31 de maio de 2023, na Farmácia da Boa Hora. Esta farmácia, situada na Rua da Boa Hora, no Porto, foi inaugurada em 1957. Durante o período de estágio tive como monitora a Dra. Catarina Rodrigues, diretora técnica da farmácia, sendo a restante equipa composta por 3 técnicas e pelo Dr. Paulo Sousa, proprietário da farmácia. A Farmácia da Boa Hora localiza-se nas imediações do Centro Materno Infantil do Norte e do Hospital de Santo António, bem como da Unidade de Saúde Familiar de Aníbal Cunha, o que conduz os utentes destas instituições a esta farmácia. Assim, os utentes da farmácia são de diversas faixas etárias e contextos socioeconómicos, sendo que há também um elevado número de turistas, uma vez que é uma farmácia localizada no centro do Porto.

Tal como todas as farmácias, a farmácia da Boa Hora disponibiliza a dispensa de medicação, tal como aconselhamento farmacêutico, sendo que permite também a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente da glicemia e do colesterol total. Esta farmácia providencia também a medição da pressão arterial e a administração de injetáveis. Através do VALORMED permite a recolha de medicamentos fora de validade, assim como das suas embalagens. Nesta farmácia há também a realização de preparação individualizada da medicação e de consultas e/ou rastreios mensais que abrangem diversas áreas e patologias.

O sistema informático utilizado é o Logitools®, que possui variadas funcionalidades, nomeadamente o módulo de atendimento e o de gestão de encomendas. Cada elemento da equipa tem um código atribuído de modo a, caso seja necessário, rastrear os seus movimentos. Tal como outros sistemas informáticos, permite a consulta de informação científica de cada medicamento no momento de atendimento.

O horário de funcionamento da farmácia da Boa hora é de segunda a sexta das 9h às 20h e ao sábado das 9h às 18h, estando encerrada ao domingo. O meu horário de estágio decorreu das 10h às 17h, com situações pontuais de alteração, de modo a perfazer as 7 horas diárias.

2 - Cronograma e sua explicação

Tabela 1 - Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária

Atividades Desenvolvidas	fevereiro	março	abril	maio
Receção e armazenamento de encomendas				
Preparação de manipulado de minoxidil				
Observação de atendimentos				
Atendimento				
Preparação individualizada da medicação				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Formações				

Durante o estágio que realizei na farmácia da Boa Hora, ao longo de 4 meses, tive a possibilidade de contactar com diversas áreas relacionadas com o medicamento, estando as principais descritas na tabela 1.

Nos primeiros dias do estágio fiquei mais tempo no *back-office* a tratar da receção e do armazenamento de medicamentos, bem como de outros produtos vendidos na farmácia. A farmácia tem uma disposição que auxilia os funcionários a conseguirem identificar a localização dos produtos mais facilmente, havendo uma separação entre os medicamentos considerados genéricos e os de marca e, para além disso, os medicamentos estão separados de acordo com a sua forma farmacêutica. Os medicamentos veterinários encontram-se numa área diferente dos restantes. Sendo assim, ficar encarregue do armazenamento dos medicamentos permitiu-me saber a localização de todos, o que foi vantajoso quando comecei a realizar atendimentos. Ao mesmo tempo, tive sempre a oportunidade de observar atendimentos de modo a preparar-me para quando os fizesse de forma autónoma. Desde o início do estágio que também auxiliei na preparação do manipulado de minoxidil, sendo este o único manipulado preparado na farmácia.

A partir do mês de março comecei a realizar atendimentos ao balcão de forma autónoma, primeiramente com supervisão e, posteriormente, autonomamente. Esta foi realmente a parte mais desafiadora do estágio, principalmente quando era necessário realizar algum tipo de aconselhamento, no entanto, foi assim que comecei a perceber a exigência da profissão farmacêutica a nível comunitário. Sempre que surgia qualquer dúvida, questionava a restante equipa acerca da melhor solução para o problema que o utente apresentava.

Em abril, comecei a auxiliar na preparação individualizada da medicação de um utente que se encontrava num lar perto da farmácia, o Lar de São Martinho.

No último mês de estágio comecei a realizar a medição de parâmetros bioquímicos, designadamente, do colesterol e da glicémia, sendo estes parâmetros que foram medidos no rastreio cardiovascular que foi realizado na farmácia.

Ao longo de todo o estágio tive a oportunidade de assistir a formações, tanto em formato online como presencial, sendo que assisti a algumas durante o horário de estágio e outras em horário pós-estágio. No anexo 1, encontra-se uma listagem destas mesmas formações.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Diosmectite no tratamento da diarreia aguda

Durante um atendimento na farmácia deparei-me com uma cliente que pediu SmectaGo®, um antidiarreico, já que ia viajar e achava conveniente levar este medicamento por precaução. Após verificação, percebi que não tínhamos este medicamento na farmácia e, como tal, indiquei outro para o mesmo efeito. No entanto, decidi fazer uma pesquisa acerca deste medicamento, já que a substância ativa é a diosmectite e eu ainda não tinha conhecimento acerca da mesma.

A diarreia é uma patologia de diferentes graus, variando em função da gravidade, da duração e dos sintomas presentes. Assim, o tratamento da mesma também se altera, sendo a reidratação o tratamento comum a todo o tipo de diarreia. Normalmente, a quantidade de água nas fezes é de cerca de 10mL/kg/dia em crianças e lactentes e de, aproximadamente 200g/dia em adultos e adolescentes. Em situação de diarreia este teor aumenta, em consequência do desequilíbrio do normal funcionamento dos intestinos delgado e grosso, que são responsáveis pela absorção de eletrólitos e de água. Esta condição pode ser classificada em aguda ou crônica e infecciosa ou não infecciosa conforme a sua duração e a sintomatologia apresentada. A primeira tem uma duração de 14 dias ou menos e ocorrem três ou mais evacuações aquosas ou moles por dia, enquanto que a segunda se caracteriza pela sua duração longa, de mais de 14 dias (1).

A diosmectite é uma argila natural antidiarreica pertencente ao grupo dos adsorventes, tendo na sua composição alumínio e magnésio. Foram propostos três mecanismos de ação para o efeito antidiarreico desta substância, nomeadamente, a capacidade de adsorver agentes patogénicos, como vírus e bactérias, o facto de reforçar a mucosa intestinal e a capacidade de exercer uma ação moduladora a nível das citocinas pró-inflamatórias. O primeiro mecanismo deve-se à sua estrutura que, apresentando uma ampla área de adsorção, permite a ligação a agentes patogénicos. Para além disto, esta substância forma ligações com glicoproteínas da mucosa gastrointestinal, alterando as suas características reológicas e físicas e neutralizando a mucólise instigada por bactérias, sendo este o segundo mecanismo supradito. O último mecanismo descrito deve-se à capacidade de restauração da barreira intestinal após danos causados por citocinas pró-inflamatórias (2).

Decidi, então, fazer um panfleto para colocar na farmácia, na zona restrita aos trabalhadores, para que todos tivessem conhecimento do mecanismo de ação da diosmectite e aproveitei, também, para fazer um breve resumo acerca do tratamento da diarreia, encontrando-se este panfleto no anexo 2.

O tratamento da diarreia começa, primeiramente, por repor a perda de eletrólitos e fluidos, de modo a garantir que o doente não desidrata nem descompensa metabolicamente. Assim, o indivíduo deve beber soluções de reidratação oral ricas em eletrólitos, disponíveis na farmácia ou, em casos mais graves, por via intravenosa, no hospital, devendo, também, ser encorajado a beber água frequentemente (1). A nível de alimentação sólida, devem ser evitados alimentos com elevado teor de fibra, como os frutos secos e os vegetais, gorduras, alimentos com elevado teor de açúcares simples e o leite e os seus derivados, como iogurtes e queijos (3).

De acordo com o Infarmed, “A terapêutica obstipante só deve ser instituída após diagnóstico etiológico e se a dieta e medidas de suporte, hidratação e correção de alterações eletrolíticas forem insuficientes.” (4) e, como tal, o seu aconselhamento deve ser cuidadoso. Existem 3 classes de fármacos antidiarreicos disponíveis, sendo elas os obstipantes, os adsorventes e os antiflatulentos. Dentro dos obstipantes existem a loperamida e a junção desta com simeticone. A loperamida reduz o peristaltismo intestinal devido à sua ligação a recetores opiáceos da parede do intestino, inibindo a libertação de prostaglandinas e de acetilcolina. Deste modo, prorroga o tempo de trânsito intestinal (5). A classe dos adsorventes inclui apenas o carvão ativado que, devido à sua elevada superfície interna, permite a adsorção de substâncias nocivas para o trato gastrointestinal (6). Por último, os antiflatulentos incluem associações de simeticone com floroglucinol e loperamida, associação de pancreatina com dimeticone e simeticone isoladamente.

O uso de probióticos é cada vez mais usual e, em 2001, a Organização Mundial de Saúde definiu-os como microorganismos que melhoram a saúde humana, quando administrados em quantidades adequadas. Os dois géneros mais usados atualmente são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sendo os primeiros, bem como *Saccharomyces boulardi*, os mais indicados para o tratamento da diarreia. Estes microorganismos são inofensivos para o corpo humano, visto que conseguem sobreviver nele e ajudam a curar e até prevenir certas doenças. Já vários estudos foram realizados para demonstrar a sua segurança e eficácia incluindo na prevenção e tratamento da diarreia aguda. Os probióticos podem atuar de diversas formas, sendo de mencionar a capacidade de estimular o crescimento dos microorganismos comensais do nosso corpo, nomeadamente do intestino, e o facto de conseguirem inibir o crescimento de agentes patogénicos no organismo humano (7).

Em forma de conclusão, é possível perceber que a diarreia tem causas multifatoriais e deve ser tratada por uma equipa multidisciplinar, a começar com o farmacêutico, uma vez que tem contacto direto com pacientes na farmácia. Maior parte dos casos de diarreia podem ser evitados com práticas de boa higiene, que devem ser aconselhadas e, como dito anteriormente, o primeiro passo deve ser garantir uma boa hidratação do paciente (1).

Atividade 2: Dispensa de contraceção de emergência para doente com síndrome de Wolff-Parkinson-White

Ao balcão da farmácia, a dispensa de contraceção de emergência era quase diária. No entanto, era sempre importante ter em conta diversos fatores, como certas patologias que cada utente pudesse ter que interferissem com este tipo de contraceção. Um dia atendi uma utente que pediu contraceção de emergência, contudo, mencionou que tinha síndrome de Wolff-Parkinson-White. Como tal, pedi que aguardasse uns momentos para poder perceber qual a melhor opção que tinha disponível.

A síndrome de Wolff-Parkinson-White é uma condição congénita que envolve uma malformação cardíaca (8), causando uma condução elétrica irregular no coração (9). Este defeito cardíaco leva à formação de uma via acessória para a passagem dos impulsos elétricos (9), fazendo com que estes atravessem o coração mais rapidamente (8), podendo causar um aumento da frequência cardíaca (mais de 100 batimentos por minuto) (10) e arritmias, mais propriamente, taquicardia supraventricular (8), que pode ocorrer mesmo em repouso (10). Num eletrocardiograma característico, observa-se um intervalo PR curto e um intervalo QRS prolongado, sendo este padrão usado para o diagnóstico desta síndrome, bem como a coexistência de uma taquiarritmia e outros sintomas típicos de taquicardia (9).

A contraceção de emergência é indicada para prevenção de gravidez após relações sexuais desprotegidas ou após falha de outro tipo de contraceção, como por exemplo um esquecimento da toma da pílula ou o rompimento de um preservativo (11). Existem duas substâncias ativas utilizadas para este efeito, sendo elas o levonorgestrel e o acetato de ulipristal.

O levonorgestrel é um progestagénio sintético idêntico à progesterona, sendo aprovado pela OMS para prevenção da gravidez. Esta substância liga-se aos recetores de androgénios e progesterona de modo a diminuir a libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo. Assim, ocorre uma supressão do aumento da hormona luteinizante (LH), aumento este que acontece durante a pré-ovulação. Com isto, retarda ou inibe a ovulação através da inibição do rompimento do folículo e, consequentemente, a inibição da libertação de óvulos viáveis. A dose recomendada para efeitos de contraceção de emergência é de 1,5 mg em comprimido oral, devendo a toma ser feita até 72h após a relação sexual (12).

O acetato de ulipristal tem um mecanismo de ação que ainda é discutido. A maioria das fontes, nomeadamente prescrições, estudos de pesquisas anteriores e monografias indicam que o seu efeito contracetivo se deve à inibição ou adiamento da ovulação, devido à supressão dos picos de LH, tal como o levonorgestrol, retardando a rutura folicular. No

entanto, recentemente, algumas investigações sugerem que o seu principal mecanismo de ação é atribuído ao facto de impedir a implantação do embrião. Isto porque, mesmo sendo administrado durante as elevações de LH antes da ovulação, o ulipristal apresenta um efeito contraceptivo de cerca de 80%, o que ainda é considerável. Assim, diversos estudos estão atualmente a ser realizados para determinar como esta substância pode ser usada em situações em que a ovulação já ocorreu. Para além disto, estudos com amostras de biópsias endometriais demonstraram que, após administração do ulipristal, o tecido do endométrio fica inadequado para que ocorra uma implantação de um embrião (13). A dose recomendada é de 30 mg em comprimido oral, devendo a toma ser feita até 120h após a relação sexual (14).

Após a consulta dos RCM de ambos os fármacos (15, 16), bem como de outras fontes bibliográficas (17, 18) cheguei à conclusão que a contraceção de emergência não causa efeitos adversos significativos a nível cardíaco, podendo ser usada com segurança mesmo em mulheres com doenças cardíacas. Apesar disto, decidi aconselhar a toma de levonorgestrol por este apresentar menos efeitos adversos, a nível de outros órgãos, quando comparado com o acetato de ulipristal. Seguidamente, transmiti as informações necessárias à doente e esta decidiu tomar levonorgestrol, sendo que preferiu a forma farmacêutica orodispersível devido ao seu efeito de absorção mais rápido (18).

É possível então concluir que é pertinente abordar o uso de métodos contraceptivos em adolescentes e mulheres com algum tipo de doença cardíaca, nomeadamente, doença cardíaca congénita. É necessário que cada pessoa perceba bem a sua patologia e entenda quais os medicamentos que pode tomar com segurança. Qualquer decisão acerca do método contraceptivo mais apropriado deve ser discutida com profissionais de saúde, de modo a perceber qual os riscos e benefícios da toma do mesmo.

Atividade 3: Realização de Rastreio Cardiovascular

A Fundação Portuguesa de Cardiologia tem uma campanha anual, que decorre no mês de maio, designada “maio, mês do Coração”. Assim, todos os anos dedicam este mês a um tema considerado atual em cada ano, sendo que, no ano de 2023, esta fundação dedicou-o ao colesterol (19). Assim, e sabendo da existência desta campanha, decidi propor a realização de um rastreio cardiovascular na farmácia, realizado por mim, que incluiu a medição do peso, altura, perímetro abdominal, colesterol total, glicémia e tensão arterial. Realizei uma publicação nas redes sociais para as pessoas poderem marcar a hora de realização do rastreio e, na farmácia, fomos comunicando a realização do mesmo a pessoas que pudessem estar interessadas. O rastreio foi realizado a 17 de maio de 2023, estando no anexo 3, a imagem que foi partilhada nas redes sociais da farmácia.

As doenças cardiovasculares são, atualmente, a causa primordial de morbilidade e mortalidade em todos o mundo, principalmente nos países desenvolvidos. As patologias mais comuns incluem doença vascular periférica, doença cerebrovascular e doença arterial coronariana que, em casos mais graves, podem levar a arritmias e insuficiência cardíaca. Há vários anos que são conhecidos os diversos fatores de risco para o desenvolvimento destas patologias, nomeadamente, a hipertensão arterial, diabetes, níveis elevados de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e obesidade abdominal (20).

A medição do índice de massa corporal (IMC) tem em conta o peso e a altura do indivíduo, dois parâmetros medidos durante o rastreio. Contudo, apesar do IMC ser extensamente utilizado como indicador de obesidade, este não é conclusivo para o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Isto porque não considera a distribuição da gordura no corpo, havendo casos de pessoas com normal IMC, mas com gordura centralizada em determinada parte do corpo (21). Assim começou a medir-se também o perímetro abdominal, ou circunferência abdominal, uma vez que é um fator importante para perceber a resistência à insulina, sendo um fator mais relevante para a diabetes e dislipidemias do que a gordura subcutânea (22). Um indivíduo é considerado com obesidade abdominal quando tem um perímetro abdominal de ≥ 94 cm, no caso dos homens, e ≥ 80 cm, no caso das mulheres. Valores mais elevados do que os mencionados representam um risco acrescido de futuros problemas cardíacos (23).

Em relação aos níveis de colesterol total, está comprovado que níveis elevados aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, sendo valores aumentados de LDL os mais preocupantes, já que este tem um papel fundamental na patogénese da aterosclerose (24). Assim, os valores considerados normais são de ≥ 190 mg/dl de colesterol total e de ≥ 115 mg/dl de LDL (23).

A relação entre diabetes e o maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares é já conhecida, principalmente quando se trata de diabetes tipo 2, uma vez que, na maioria das vezes, estão associados outros fatores como excesso de gordura abdominal e hipertensão. Tudo isto pode levar a uma disfunção endotelial vascular e, conseqüentemente, acelerar o processo de aterosclerose (25). Os valores de glicemia devem estar compreendidos entre 70 e 100 mg/dL em situação de jejum, e devem ser inferiores a 140 mg/dL quando se trata de uma medição pós-prandial, isto é, até duas horas após uma refeição (26).

A hipertensão arterial é o risco modificável atribuído à população que mais importância tem no risco de desenvolver doença cardíaca. Este risco aumenta com valores de pressão arterial superiores a 115/75 mmHg, dado que há a possibilidade de a hipertensão levar ao espessamento das artérias e desenvolvimento de placas ateroscleróticas, podendo levar à sua ruptura (27). Existem vários graus de hipertensão arterial, sendo que a pressão arterial é considerada ótima para valores inferiores a 120/80 mmHg. Quando os valores da pressão arterial sistólica estão entre 140-159 mmHg e/ou os valores da pressão arterial diastólica estão entre 90-99 mmHg, estamos perante uma situação de hipertensão arterial (28).

Concluindo, é possível perceber a importância de uma dieta equilibrada, que inclui a diminuição do consumo de álcool e gorduras, na prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Para além disto, é essencial associar uma prática de exercício regular de modo a garantir um estilo de vida saudável e, assim, diminuir o risco de se desenvolver qualquer tipo de doença cardiovascular (20). É possível também perceber o papel fundamental do farmacêutico na melhoria da saúde e, conseqüentemente, da qualidade de vida da população. O farmacêutico, por ter contacto direto com os utentes, tem a função de educar a população de modo a evitar o desenvolvimento de diversas doenças, nomeadamente as cardiovasculares.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia hospitalar decorreu de 1 de julho a 31 de agosto de 2023, nos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto (HCP). Este hospital foi inaugurado em 2010, sendo o maior hospital privado da zona norte e o primeiro do grupo José de Mello Saúde com acreditação pela *Joint Commission International*, o que garante a qualidade e segurança dos serviços prestados (29). Este hospital dispõe de diversos serviços clínicos nomeadamente a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, o Bloco Operatório Central, o Bloco de Partos, o Bloco de Cirurgia Ambulatória, o Serviço de Oncologia, a Unidade de Cuidados Paliativos e a Unidade de Cuidados Domiciliários, bem como o serviço de exames especiais, tratamentos e meios de diagnóstico.

Os serviços farmacêuticos deste hospital estão localizados no piso -1 e funcionam das 8h00 às 20h00 de segunda a sexta e das 9h às 17h ao sábado. Contudo, fora deste horário e sempre que for necessário, um enfermeiro de qualquer serviço pode aceder aos SF, tendo que registar o que foi dispensado, de modo a que os farmacêuticos realizem a validação do mesmo. Este procedimento apenas não pode ser efetuado para a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, já que é necessária a presença de um farmacêutico. A equipa é constituída por 8 farmacêuticos, nomeadamente pela Dra. Ana Plácido, diretora técnica dos serviços, e pelo Dr. Pedro Almeida, o meu monitor de estágio, e por 6 auxiliares de ação médica (AAM).

A farmácia está dividida por diferentes zonas, designadamente a sala de reuniões e gabinetes, a sala de ensaios clínicos e armazenamento de psicotrópicos e estupefacientes, a zona de receção de encomendas, a zona da distribuição farmacêutica, a zona de preparação da unidose, a zona de oncologia e a zona de preparação de manipulados. Existem também uma câmara de preparação de citotóxicos e uma câmara de preparações parentéricas, que se encontram isoladas, de modo a garantir a correta preparação dos medicamentos.

O sistema informático utilizado é da Glintt® que reúne diversas informações relativas aos medicamentos e aos pacientes, assim como permite a consulta e validação das prescrições médicas. Outros sistemas utilizados incluem as Soluções Clínicas, que permitem visualizar o diário clínico de cada paciente e o Quadro de Enfermagem, que é utilizado para consultar as alergias reportadas pelos enfermeiros aquando da admissão de cada paciente.

Durante o estágio integrei a área de oncologia durante 3 semanas e a área de distribuição durante 6 semanas, que incluiu 3 semanas na parte clínica e outras 3 na parte logística.

2 - Cronograma e sua explicação

Tabela 2 - Cronograma semanal das atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Hospitalar

Atividades Desenvolvidas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Receção de Medicamentos e Dispositivos Médicos									
Armazenamento de Medicamentos e Dispositivos Médicos									
Dose unitária e Distribuição Clássica									
Acompanhamento de Internamentos									
Preparação de Citotóxicos									
Circuito Especial de Medicamentos									
Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis									

Durante o estágio que realizei nos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, ao longo de 9 semanas, tive a possibilidade de contactar com diversas áreas relacionadas com o circuito do medicamento, estando as principais descritas na tabela 2.

Nos serviços farmacêuticos deste hospital estão definidos stocks mínimos e máximos, bem como estão colocados *kanbans* junto a cada produto. Os *kanbans* são um sistema que permite um melhor controlo de stocks, uma vez que estes são colocados numa divisória quando se atinge o stock mínimo de um dado produto sendo que, ao final de cada dia, o responsável recolhe-os e gera uma encomenda com base nos mesmos. Após a receção dos produtos, estes são armazenados de acordo com os prazos de validade e com as especificações de conservação. É de mencionar que, em certos casos, é necessário realizar o fracionamento e a reembalagem de medicamentos, estando esta função encarregue a um AAM, com verificação por dois farmacêuticos. Ao longo do estágio observei este procedimento diversas vezes.

O meu estágio foi dividido em 3 áreas, designadamente, oncologia (citotóxicos e imunoterapia), logística e clínica, estando 3 semanas em cada uma delas.

Durante as primeiras 3 semanas estive integrada na área clínica, que incluiu a distribuição clássica, tal como a dose individual unitária e unidose. Assim, pude observar a validação de prescrições e ajudar na preparação das gavetas individuais dos pacientes, sendo este último processo supervisionado por um farmacêutico. Após verificação do farmacêutico, pude acompanhar um AAM na distribuição da dose unitária. Também durante este período, assisti a reuniões multidisciplinares que reuniam médicos, farmacêuticos e enfermeiros, onde se realizava um resumo acerca do estado clínico de cada doente internado. Enquanto estagiária, auxiliei na preparação destas reuniões através da atualização diária de um

documento que continha as informações clínicas mais relevantes de cada paciente. Neste período também auxiliei na realização da reconciliação terapêutica de diversos doentes que estavam internados.

Nas 3 semanas seguintes integrei a área de preparação de citotóxicos e imunoterapia, onde pude observar o trabalho realizado fora do isolador, bem como ajudar a organizar os tabuleiros com os medicamentos que iam ser preparados, o que incluiu registrar os lotes e as validades de cada fármaco e soro de diluição. Para além disto, também separava a pré-medicação que cada protocolo indicava. Ao longo destas 3 semanas também observei a validação das prescrições e ajudei na criação e atualização das fichas de acompanhamento de cada doente. Após a primeira semana, tive a oportunidade de visualizar a preparação dos citotóxicos dentro do isolador, assim como ajudar na limpeza das superfícies e na preparação dos tabuleiros de trabalho. Todas as sextas-feiras era realizado um inventário dos medicamentos de oncologia, estando a quinta-feira destinada à separação da medicação oral de cada doente para a semana seguinte, sendo que efetuei ambas as tarefas.

As últimas três semanas do meu estágio dirigiram-se à logística. Assim, auxiliava na realização das requisições dos estupefacientes e hemoderivados e na dispensa das mesmas. Neste hospital há a utilização *off-label* de misoprostol, tendo este medicamento um circuito especial e também controlado, no qual é necessário o preenchimento de um consentimento informado para a sua utilização, sendo que tive a oportunidade de auxiliar na dispensa do mesmo. À quinta-feira de cada semana era realizado um inventário do cofre que guardava os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, bem como a verificação dos prazos de validade dos mesmos.

Ao longo de todo o estágio pude observar a preparação de diversas manipulados como a suspensão oral de trimetoprim 1%, a solução oral de ondansetrom 0,08 mg/mL, a solução oral de vancomicina 25mg/mL, bem como o colutório de nistatina, sendo que pude realizar a preparação deste último sozinha, mas sempre com a supervisão de um farmacêutico.

Neste hospital são realizados ensaios clínicos, sendo que este processo me foi explicado e pude observar a dispensa e preparação de medicação citotóxica para este efeito.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Voriconazol intravítreo no tratamento de endoftalmite causada por *Candida* spp. (uso off-label)

Nos serviços farmacêuticos do HCP, houve um pedido de uma utilização *off-label* de voriconazol, uma vez que se pretendia uma administração intravítrea deste fármaco, para o qual este não está aprovado. Este pedido adveio do facto de um paciente, que foi admitido por apresentar uma candidemia, ter um foco ocular desta mesma infeção. Sendo assim, decidi aprofundar o meu conhecimento acerca da utilização deste antifúngico no tratamento de endoftalmites, isto é infeções oculares, causadas por *Candida* spp..

O voriconazol é um antifúngico derivado do fluconazol, diferindo deste por ter mais um grupo metilo no esqueleto propil e por ter um grupo fluoropirimidina em vez de um grupo triazol. Estas alterações fazem com que o voriconazol tenha uma maior afinidade para a lanosterol 14- α -desmetilase fúngica, enzima que converte o lanosterol em ergosterol. Assim, o voriconazol inibe esta desmetilação e, consequentemente, a síntese de ergosterol, importante para a membrana celular dos fungos (30). A inibição desta enzima é completa por parte do voriconazol, enquanto que o fluconazol apenas inibe cerca de 44%, daí ser menos eficaz (31). Com isto, este antifúngico prejudica a integridade da membrana celular dos fungos (30), o que prejudica o crescimento dos mesmos, sendo por isto fungistático contra *Candida* spp. (31), fungo responsável pela infeção ocular acima mencionada.

A infeção ocular, também designada endoftalmite, é normalmente endógena e consequente de uma disseminação hematogénica (32), sendo, neste caso particular, uma infeção causada por *Candida* spp.. Este tipo de infeção é raro, representando entre 2 a 8% dos casos de endoftalmite. Existem variados fatores considerados de risco, que aumentam a probabilidade de infeção, como *diabetes mellitus*, o consumo de drogas, a utilização de cateteres intravenosos, terapia imunossupressora e antibioterapia prolongada. A infeção por *Candida albicans* é a mais recorrente e, por colonizar naturalmente o trato gastrointestinal, as bactérias intestinais do corpo humano tendem a inibir o seu crescimento. No entanto, alterações da flora intestinal devido, por exemplo, ao uso prolongado de antibióticos, podem ajudar a proliferação destes fungos e, consequentemente, a sua disseminação por todo o corpo. Sempre que estes casos acontecem, é importante realizar uma avaliação oftalmológica para o rápido diagnóstico de endoftalmite. Os sintomas característicos desta infeção são dor, apesar de menos intensa que nas infeções bacterianas, turvação e fotofobia. Numa infeção ocular por *Candida* spp. observa-se uma lesão branca, pouco definida, rodeada por hemorragias intrarretinianas, dando um aspeto de “manchas de Roth” (33).

A Sociedade de Doenças Infeciosas da América elaborou *guidelines* acerca do tratamento da infecção ocular causada por *Candida* spp. que indicam que, para além do tratamento da mesma, deve ser realizado um tratamento sistémico, oral ou intravenoso, com voriconazol ou fluconazol. Em caso de resistência deve optar-se por anfotericina B lipossomal. A nível da endoftalmite, normalmente são necessárias injeções intravítreas de antifúngicos como anfotericina ou voriconazol para se obter um efeito mais imediato (32), sendo o voriconazol preferível, já que atinge concentrações vítreas mais elevadas (34). A dose preconizada para injeção intravítrea de voriconazol é de 100 µg/0,1mL (33).

O manipulado solicitado foi então preparado no Hospital CUF Descobertas, sendo posteriormente transportado para o HCP. Foi preparada uma injeção intravítrea de 0,2 mL de voriconazol 100 µg/0,1mL, sendo que esta preparação deve ser feita em câmara de fluxo laminar horizontal de modo a garantir um ambiente estéril. De acordo com a Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar, começa-se por reconstituir uma ampola de 200mg de voriconazol com 19 mL de água para injetáveis para se obter uma concentração final de 10mg/mL. Após agitação, transfere-se, para uma seringa de 10mL, 1 mL da solução preparada e completa-se o volume com uma solução de cloreto de sódio 0,9%. Transfere-se, de seguida, os 10 mL de solução para um frasco de colírio, através de um filtro de 22 mcm e retira-se, por fim, 0,2 mL (o volume pretendido) para uma seringa de 1 mL. Após a correta rotulagem, coloca-se a seringa numa manga esterilizada, sendo posteriormente, colocada no frio (2 a 8°C) e protegida da luz. Após preparação, o voriconazol intravítreo tem uma validade de 24h (35) e, por isso, sempre que era necessário fazer uma administração deste manipulado, este era preparado no próprio dia para chegar ao HCP dentro do prazo de validade.

Concluindo, o tratamento de endoftalmites deve ser ponderado por uma equipa médica que envolva as especialidades de oftalmologia e doenças infecciosas de modo a garantir o melhor tratamento possível para cada paciente e reduzir ao máximo a perda de visão. Após administração deve ser realizado um acompanhamento do paciente para perceber se houve algum tipo de reação adversa ou se é necessária a administração de mais doses de voriconazol para assegurar o sucesso do tratamento (36).

Atividade 2: Suspensão da suplementação de ferro aquando de uma infeção do trato urinário

Nas primeiras três semanas do meu estágio hospitalar, uma das tarefas que tinha que realizar era a reconciliação terapêutica dos pacientes de medicina interna, comparando a medicação que cada paciente fazia habitualmente, em casa, com a medicação que era prescrita no hospital, enquanto o paciente estava internado. Através disto, deparei-me com uma situação em que não foi prescrita a suplementação de ferro que uma paciente fazia habitualmente, tendo sido esta paciente admitida para internamento devido a diarreia e infeção do trato urinário. Assim, tentei perceber a razão da não prescrição da suplementação de ferro, enquanto a paciente se encontrava internada no hospital. Após alguma pesquisa, consegui perceber que a cessação da suplementação de ferro se devia à infeção urinária que a paciente apresentava.

As infeções do trato urinário ocorrem quando um patógeno penetra o trato urinário e atinge uma quantidade de 10⁵ colónias por cada mL de urina. Estas infeções são causadas maioritariamente por bactérias, nomeadamente *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* (37), sendo a *Escherichia coli* UroPatogénica (UPEC) a causa mais comum (38). As estirpes de UPEC têm uma grande variedade de fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade (37), sendo a facilidade de adesão às células epiteliais do trato urinário do hospedeiro o mais decisivo. Exemplos de fatores de virulência estruturais são fímbrias e flagelos, enquanto que toxinas e sistemas de aquisição de ferro são exemplos de fatores de virulência que são secretados (38).

Quando ocorre uma infeção, uma das defesas inatas do hospedeiro é limitar a quantidade de ferro disponível através da ligação deste metal a glicoproteínas como lactoferrina e transferrina ou através da sua integração nas frações heme de hemoglobina ou mioglobina (39).

Assim, aquando de uma infeção bacteriana, o trato urinário é um ambiente com escassez de ferro e, como tal, as estirpes de UPEC possuem diversas estratégias para absorver o ferro do hospedeiro (37 e 38), já que este é essencial para a sua patogénese (40). Estas estratégias incluem o uso de sideróforos para adquirir ferro férrico (Fe³⁺), o uso de transportadores de ferro para adquirir ferro ferroso (Fe²⁺) e o uso de recetores heme da membrana externa para adquirir heme (39).

A primeira estratégia mencionada é, possivelmente, a mais determinante. Os sideróforos, que são moléculas que quelatam o ferro, têm a capacidade de se ligar ao ferro férrico e formar, assim, complexos ferro-sideróforo, sendo estes complexos reconhecidos por recetores de membrana. De modo a contrariar este processo de absorção de ferro por parte

das bactérias, o ser humano produz proteínas específicas que se ligam aos sideróforos e inibem a recaptção dos complexos formados. Para além disto, os neutrófilos produzem lipocalina-2 que, através da ligação a enterobactina, um sideróforo de alta afinidade para aquisição de ferro, impede a absorção de ferro. Contudo, diversas bactérias, incluindo UPEC, conseguem ultrapassar este impedimento através da produção de salmochelina, um derivado glicosilado da enterobactina, já que este derivado não é reconhecido pela lipocalina-2.

É possível então perceber que a relação entre as bactérias e o hospedeiro a nível da aquisição de ferro é bastante complexa, envolvendo vários mecanismos diferentes (39). No entanto, é necessário ter em conta que a limitação de ferro prejudica a imunidade do hospedeiro sendo então importante avaliar a relação custo-efeito da cessação da suplementação de ferro (41).

Com base no que foi dito previamente, é possível concluir que, sendo o ferro essencial para a multiplicação das bactérias no hospedeiro, um excesso de ferro no hospedeiro pode aumentar o risco de infeção ou até mesmo potenciar uma infeção já instalada (41). Sendo assim, cheguei à conclusão que a interrupção da suplementação com ferro nesta paciente fazia sentido, uma vez que um dos motivos de admissão desta paciente era uma infeção do trato urinário. Como tal, a discrepância que encontrei entre a medicação habitual da paciente e a medicação prescrita no hospital era intencional.

Atividade 3: Uso *off-label* de mitomicina-C em cirurgias PRK

Durante três semanas do meu estágio hospitalar estive na área de oncologia, estando em contacto com a preparação de medicamentos citotóxicos, bem como preparações realizadas em meio estéril. Uma dessas preparações foi a mitomicina-C. Este fármaco está indicado para a prevenção da recaída de casos de carcinoma da bexiga após ressecção transuretral, sendo a sua administração intravesical (42). No Hospital CUF Porto também ocorre a produção de mitomicina-C para uso oftálmico, um uso *off-label*, para ajudar na recuperação após cirurgia PKR. Assim, todas as semanas são feitas preparações oftálmicas de mitomicina-C.

A cirurgia PRK (ceratectomia fotorrefrativa) é realizada a nível oftálmico, com um laser, para corrigir erros visuais refrativos, tais como astigmatismo, miopia e hipermetropia. Este procedimento tem sido cada vez menos usual devido ao surgimento da cirurgia LASIK (laser *in situ* keratomileusis), contudo existem condições em que é a mais aconselhável. Este tipo de cirurgia atua na superfície da córnea que é a camada que protege a frente do olho (43). Assim, pode causar algumas complicações, nomeadamente opacidade da córnea, devido à cicatrização subepitelial da mesma. Após a cirurgia, ocorre uma ativação e proliferação anormal de queratinócitos, de modo a remodelar a matriz extracelular, no entanto, este crescimento anormal pode levar a uma deposição de colagénio, causando opacidade da córnea. Esta opacidade era notavelmente mais recorrente com os lasers de primeira geração, contudo, este fenómeno ainda ocorre com os lasers atualmente utilizados (44), sendo que este fenómeno ocorre nos primeiros meses após a cirurgia e acaba por desaparecer 6 a 12 meses depois (45).

A mitomicina-C, isolada a partir de *Streptomyces caespitosus* (46), é então utilizada topicamente devido às suas propriedades antiproliferativas, como agente alquilante (44). Um dos seus metabolitos ativos liga-se ao DNA através de ligações cruzadas, interrompendo a replicação do DNA e, conseqüentemente, inibindo a mitose e a síntese proteica. Como resultado, ocorre a apoptose e a inibição proliferativa de diversas células, notadamente células endoteliais, células da conjuntiva e queratinócitos, o que minimiza a probabilidade de ocorrência de opacidade da córnea (47).

Esta substância é aplicada no olho diretamente, logo após a ablação, totalmente solubilizada e apresenta uma elevada biodisponibilidade no tecido-alvo, uma vez que a sua elevada hidrofobia incrementa a sua penetração na córnea (43). A sua administração deve ser cuidadosa e apenas na córnea central, já que o seu contacto com outras células pode causar uma reepitelização mais lenta (44).

No HCP é preparada uma solução de mitomicina de 0,02%, sendo que o processo de produção começa pela reconstituição de mitomicina 40 mg/mL em pó com 40 mL de água estéril. Após a dissolução completa do pó, são retirados 0,4 mL do frasco previamente reconstituído utilizando um filtro bacteriostático de 0.22 µm, de modo a garantir a esterilidade da preparação. No final, completa-se a seringa com 1,6 mL de cloreto de sódio 0,9%, de forma a obter a concentração final de 0,2 mg/mL. O acondicionamento da seringa é realizado numa manga de plástico esterilizada, sendo colocada posteriormente num saco fotoprotetor. Todo este procedimento tem de ser feito em condições asséticas, sendo elaborado com base nas indicações da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (48).

O acondicionamento, após reconstituição, deve ser realizado no frio (2 a 8°C). Alguma literatura menciona que a mitomicina oftálmica tem uma estabilidade de cerca de 2 semanas, após reconstituição do pó (49), enquanto que a Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar considera uma validade de 9 dias depois da preparação da mitomicina oftálmica (48). No HCP considera-se uma validade de 4 dias (no frio), de modo a garantir a segurança microbiológica da preparação.

É possível então concluir que a mitomicina-C é uma opção viável e já amplamente usada para a redução da opacidade da córnea após cirurgia PRK (49). Nos serviços farmacêuticos deste hospital, a preparação de mitomicina-C para uso oftálmico é semanal, o que indica a segurança e eficácia deste medicamento para esta finalidade. Apesar disto, o ideal é garantir que o tempo de exposição à mitomicina-C é curto, de modo, a assegurar que a córnea não é afetada a longo prazo (47).

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Gonadotrofinas Recombinantes no Tratamento da Infertilidade

Contextualização

A farmácia da Boa Hora localiza-se perto do Centro Materno-Infantil do Norte e, como tal, recebe inúmeras prescrições com gonadotrofinas recombinantes para o tratamento da infertilidade. Assim, decidi fazer um estudo acerca de todas as gonadotrofinas recombinantes disponibilizadas em Portugal, bem como fazer uma comparação entre elas.

Infertilidade

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a infertilidade é a incapacidade de conseguir engravidar após relações desprotegidas durante 12 meses ou mais (50), sendo considerada um problema de saúde global (51). Pode ser uma doença do sistema reprodutor feminino ou masculino e estima-se que cerca de 1 em cada 6 pessoas em idade reprodutiva sofre de infertilidade.

A infertilidade por ser classificada em primária ou secundária. A infertilidade primária acontece quando um casal é incapaz de conceber o primeiro filho, enquanto que a secundária é a incapacidade de um casal engravidar novamente após o nascimento do primeiro filho (50). A infertilidade secundária é a forma mais comum de infertilidade feminina a nível mundial devido, principalmente, a infeções do trato reprodutivo (52).

Diferentes fatores podem causar infertilidade, seja no sistema reprodutor masculino ou no feminino, contudo, em certos casos não é possível explicar a razão da infertilidade. No caso do sistema reprodutor masculino, a infertilidade pode ser causada por problemas na ejeção do sémen, por baixos níveis ou ausência de esperma, por anomalias na forma e movimento do esperma ou por distúrbios hormonais. Em relação ao sistema reprodutor feminino, podem ser diversas as causas de infertilidade, nomeadamente, anomalias nos ovários, anomalias nas trompas de falópio, problemas uterinos, entre outras.

Fatores de risco incluem o tabagismo, a obesidade e a ingestão excessiva de álcool (50). No entanto, o fator de risco de maior importância a nível da infertilidade feminina é a idade, isto é, com o avanço da idade, tanto a quantidade como a qualidade dos oócitos diminuem, limitando também as opções de tratamento (51). A fertilidade feminina começa a diminuir naturalmente por volta dos 25-30 anos na maioria das populações (52).

Tratamento

O tratamento da infertilidade varia dependendo da causa subjacente a esta. Existem principalmente 3 formas de tratamento: medicação, reprodução assistida como inseminação intrauterina e fertilização *in vitro* e procedimentos cirúrgicos (53).

Atualmente, as técnicas de reprodução assistida são das opções mais usadas. Neste tipo de tratamento é, normalmente, necessário administrar exogenamente gonadotrofinas, de modo a estimular o desenvolvimento folicular (54) e a produzir um número considerável de oócitos maduros (55). Para ocorrer o crescimento folicular, a hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) são essenciais (55). A FSH é a principal reguladora folicular, estimulando a proliferação e diferenciação das células da granulosa (55), células fundamentais para a biossíntese das hormonas esteroides e para o crescimento e maturação dos oócitos (56). A LH, para além de estar também envolvida na síntese das hormonas esteroides, exerce um efeito antiapoptótico nas células da granulosa (55).

A FSH é uma glicoproteína heterodimérica composta por duas subunidades proteicas, alfa e beta, ligadas por ligações não covalentes. A subunidade alfa faz parte de todas as hormonas glicoproteicas, enquanto que a subunidade beta confere especificidade a cada hormona. A subunidade α tem dois locais de N-glicosilação, tal como a subunidade β , ocorrendo todos no aminoácido asparagina (Asn), quando este é posicionado numa sequência de glicosilação (Asn-X-Ser/Thr, onde X pode ser qualquer aminoácido). A ocupação dos locais de N-glicosilação varia entre zero, um ou dois na subunidade beta, ao passo que na alfa se encontram ambos os locais ocupados (57).

A LH é uma glicoproteína co-secretada com a FSH pela hipófise anterior. É composta, tal como a FSH, por duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é composta por 92 aminoácidos, sendo a mesma que a da FSH. A subunidade beta é composta por 120 aminoácidos e é diferente da subunidade beta da FSH, conferindo esta subunidade, como mencionado anteriormente, a especificidade biológica de cada hormona (58).

A gonadotrofina coriónica humana (hCG) é uma hormona glicoproteica com uma estrutura heterodimérica (subunidades alfa e beta) tal como a FSH e LH. A LH e a hCG têm 85% da sequência de aminoácidos comum (59), diferindo apenas na subunidade beta que, no caso da hCG, possui 24 aminoácidos glicosilados na cauda (60). Para além disto, a diferença na cadeia lateral permite à hCG ter uma maior atividade e ser metabolizada mais lentamente que a LH, resultando num maior tempo de semivida. Estas características fazem com que a hCG seja um análogo ideal da LH, sendo assim também usada para induzir a maturação folicular e, conseqüentemente, a ovulação (59,60).

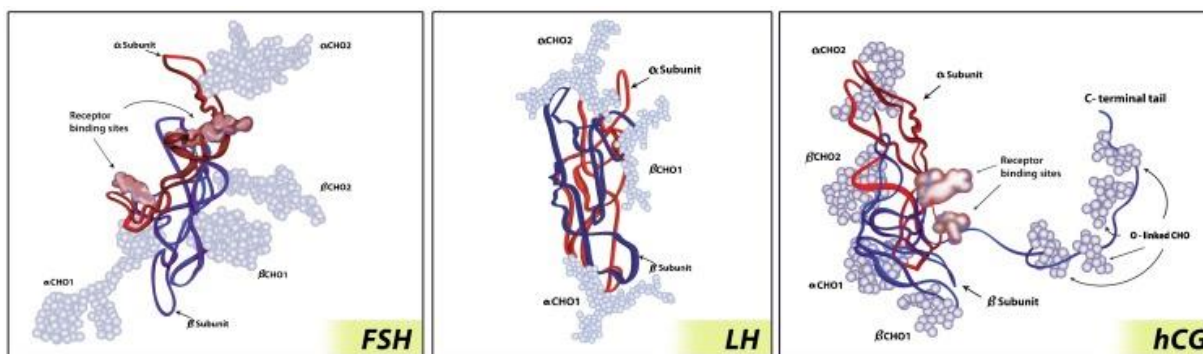


Figura 1 - Representação estrutural das moléculas de FSH, LH e hCG. Retirado da referência 61

O surgimento da tecnologia de DNA recombinante permitiu o fabrico de preparações de rFSH e posteriormente, rLH e rhCG. Estas preparações são produzidas através da inserção de genes que codificam as subunidades de cada hormona em vetores de expressão, sendo na maioria, linhas celulares de ovário de hamster chinês (62).

GONAL-f®

A primeira preparação de rFSH-alfa (folitropina alfa) produzida através de DNA recombinante foi o GONAL-f®, em 1995, sendo por isso considerado o rFSH-alfa de referência. É indicado para o tratamento de distúrbios ovulatórios, como a síndrome de ovários poliquísticos, e para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres submetidas a TRA. É também usado, em associação com hCG, para estimular a espermatogénese em homens adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido ou congénito (57).

Dois medicamentos biossimilares foram autorizados para comercialização pela EMA, após a expiração da patente do GONAL-f®, sendo eles o Ovaleap® e o Bemfola®. De acordo com a FDA, “Um biossimilar é um medicamento biológico altamente semelhante e sem diferenças clinicamente significativas em relação a um biológico existente aprovado pela FDA, chamado de produto de referência.” (63). A aprovação de biossimilares implica um estudo de comparação completo com o medicamento de referência, neste caso o GONAL-f®, que incluía perfis estruturais, farmacológicos, toxicológicos, de segurança e de eficácia (57).

Ovaleap®

Em 2013, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou o Ovaleap® (rFSH-alfa), um medicamento biossimilar ao GONAL-f®, para as mesmas indicações terapêuticas que o anterior, isto é, para a estimulação do desenvolvimento folicular em mulheres submetidas a TRA (64).

Um estudo clínico foi realizado para comparar a eficácia e segurança entre Ovaleap® e GONAL-f®. Este estudo foi realizado em mulheres inférteis submetidas a TRA e indicou que

os perfis de segurança e eficácia de ambos os medicamentos são semelhantes a nível da incidência de efeitos adversos, das características de estimulação ovárica e das taxas de gravidez, o que corrobora o Ovaleap® como bioequivalente do GONAL-f® (64).

Bemfola®

Em 2014, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a comercialização de outro bioequivalente do GONAL-f®, o Bemfola® (rFSH-alfa). Sendo um medicamento bioequivalente, apresentou as mesmas propriedades físico-químicas do GONAL-f® e é usado nas mesmas indicações terapêuticas.

Foi realizado um estudo para avaliar a bioequivalência farmacocinética do Bemfola® e GONAL-f® após administração de uma dose única subcutânea de 225 UI de cada medicamento. Neste estudo foram usadas 32 voluntárias saudáveis com idades entre os 18 e 38 anos. Após avaliação de diversos parâmetros, nomeadamente o tempo de semivida e a imunogenicidade, concluiu-se que uma dose única de Bemfola® apresenta perfis de segurança e farmacocinéticos comparáveis ao Gonal-f® (65).

Puregon®

Em 1996, foi aprovada a comercialização da primeira molécula de rFSH-beta (folitropina-beta), o Puregon® (66). Este está indicado no tratamento da infertilidade feminina em caso de anovulação, em mulheres que não responderam ao tratamento com citrato de clomifeno e é usado para hiperestimulação ovárica controlada em TRA. É também indicado no tratamento da infertilidade masculina causada por espermatogénese deficiente devido a hipogonadismo hipogonadotrófico (67).

Apesar de ser sintetizado através da mesma tecnologia recombinante usada nas preparações de rFSH-alfa, os procedimentos de glicosilação e purificação são distintos, uma vez que os componentes de cada subunidade são diferentes. Isto torna a folitropina-beta mais básica, quando comparada com a folitropina-alfa, resultando num tempo de semivida e atividade biológica diferentes. Devido a isto, o Puregon® foi inicialmente comercializado em doses mais baixas, já que se acreditava que a folitropina-beta era um pouco mais potente que a folitropina-alfa (66).

Um estudo realizado em 2002, contrariou a ideia inicialmente apresentada. Neste estudo, o mais extenso até àquela data, foi utilizada uma população de mulheres inférteis com menos de 40 anos e concluiu-se que o Puregon® e o GONAL-f® eram igualmente eficazes e seguros, de acordo com o desenvolvimento folicular e as alterações hormonais observadas (68).

No entanto, outro estudo mais recente, realizado em 2008, demonstrou que, tal como pensado inicialmente, a folitropina- β era mais potente que a folitropina- α a nível da foliculogénese. Uma das observações realizadas foi que maior parte dos estudos anteriores foram realizados numa época em que ainda se estava a ganhar experiência clínica acerca das preparações de FSH recombinante e, como tal, as conclusões poderiam não ser as mais acertadas. Sendo assim, mais estudos deveriam ser realizados para avaliar os efeitos das diferentes preparações de rFSH existentes, de modo, a conseguir um tratamento mais eficaz (66).

Elonva®

As tecnologias de DNA recombinante permitiram a produção de uma molécula recombinante de FSH de ação prolongada, designada corifolitropina alfa (Elonva®) ou FSH-CTP (69). Esta molécula é composta por uma subunidade alfa de FSH humano e uma subunidade híbrida que consiste no peptídeo carboxil-terminal (CTP) da subunidade β da hCG acoplado à subunidade β do FSH (70). Uma dose única de Elonva® é capaz de manter os níveis de FSH necessários para o desenvolvimento folicular durante uma semana, podendo assim substituir as injeções diárias de FSH (69,70), tornando a reprodução assistida mais confortável para as mulheres em tratamento (70).

Em 2015, realizou-se um estudo, que incluiu seis ensaios clínicos, em que se comparava a eficácia da administração de FSH semanalmente com a administração diária em 3753 mulheres com infertilidade inexplicável, com idades compreendidas entre os 18 e 41 anos. Nestes ensaios, as dosagens administradas semanalmente foram variando entre 60 e 240 μ g. Com este estudo concluiu-se que uma dose média de FSH de ação prolongada (150 a 180 μ g) é uma opção de tratamento eficaz e segura quando comparada com injeções diárias de FSH em mulheres com infertilidade inexplicável (69).

Outro estudo que decorreu de fevereiro a junho de 2017, em que se administrou rFSH de ação prolongada a 45 mulheres, com uma média de idades de 34,7 anos, verificou que esta é uma opção eficaz para a estimulação ovárica, alcançando um resultado reprodutivo satisfatório (70).

Sendo assim, Elonva® é indicado, em associação com um antagonista da GnRH, para a estimulação ovárica controlada. É também usado para o tratamento de hipogonadismo hipogonadotrópico, em combinação com hCG, em adolescentes do sexo masculino (14 anos ou mais) (71).

Pergoveris®

Em 2007, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a comercialização de Pergoveris®, uma combinação de folitropina alfa e lutropina alfa, numa proporção de 2:1. Este medicamento é indicado para a estimulação folicular em mulheres com deficiência grave de FSH e LH (72).

Uma meta-análise de 2014, que incluiu 40 ensaios randomizados e 6443 pacientes, foi realizada para avaliar e comparar a eficácia da administração de rFSH/rLH com rFSH sozinha em mulheres inférteis. Foi a compilação de dados mais abrangente efetuada até à data (2014). Os dados obtidos sugeriram que havia um aumento relativo de 9% das taxas de gravidez clínica na população geral e um aumento de 30% em respondedoras insatisfatórias, isto é, em mulheres que têm uma resposta baixa à estimulação ovárica, quando foi administrada a combinação de rFSH com rLH. Sendo assim, a administração de Pergoveris® era mais benéfica que a de GONAL-f® (73).

Noutro estudo, foi realizado um ensaio clínico de Fase III onde se comparou a eficácia e segurança da administração de rFSH 300 UI mais rLH 150 UI (Pergoveris®) ou apenas rFSH 300 UI (GONAL-f®). Neste estudo, efetuado entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2015, 939 mulheres foram sujeitas a estimulação ovárica através ambas as preparações. Após avaliação de diversos parâmetros, concluiu-se que não houve uma diferença significativa no número de oócitos recuperados entre os grupos comparados. Com estes resultados contraditórios, é possível afirmar que mais estudos são necessários para comparar a eficácia de Pergoveris® e GONAL-f® (72).

Luveris®

Em 2000, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a comercialização de uma preparação de hormona luteinizante recombinante (rLH), designada Luveris®. Este medicamento é apenas usado em associação com uma preparação de FSH, em mulheres com insuficiência grave de LH e FSH (74).

O uso de Luveris® em mulheres submetidas a estimulação ovárica é controverso e muito debatido. Muitos consideram que a administração exógena de LH não é necessária, já que a administração também exógena de FSH é suficiente para atingir uma resposta folicular adequada. Por outro lado, estudos clínicos demonstram que LH é essencial para a maturação do oócito. Questões relacionadas com a população de pacientes que pode ser beneficiada pela administração de LH e com a fase de estimulação em que esta hormona deve ser administrada, continuam a ser um tema de debate na comunidade científica (75).

Um estudo realizado entre 2004 e 2010, em que participaram 253 pacientes com 35 anos ou mais, avaliou se a adição de LH exógeno num protocolo de estimulação ovárica

melhoraria as taxas de gravidez. Das 253 pacientes, 125 mulheres receberam rFSH e rLH e 128 mulheres receberam apenas rFSH. Este estudo concluiu que não haviam diferenças significativas nos dois grupos em relação à duração da estimulação ovárica e ao crescimento dos folículos.

Outro estudo, efetuado entre janeiro de 2007 e fevereiro de 2008, chegou à mesma conclusão. Neste estudo, 187 mulheres inférteis, com mais de 35 anos, foram divididas em 3 grupos. O grupo 1, com 62 pacientes, foi sujeita a estimulação ovárica com apenas rFSH (GONAL-f®). Os grupos 2 e 3, com 62 e 63 mulheres respetivamente, foram sujeitos a uma combinação de rFSH com rLH (Luveris®) em doses diárias de 37,5 UI (grupo 2) e 75 UI (grupo 3). O grupo 1 demonstrou um maior desenvolvimento folicular, uma maior produção de oócitos e um maior número de oócitos fertilizados do que os grupos 2 e 3, sendo que esta diferença quase alcançou um resultado estatisticamente aceitável. Concluíram, assim, que a suplementação com rLH não era necessária e que pode até ser desvantajosa (76).

OVITRELLE®

Em 2001, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou a versão recombinante de hCG, o OVITRELLE® (77). OVITRELLE® é então indicado em mulheres adultas anovulatórias ou submetidas a TRA para induzir a maturação folicular final e a luteinização (78).

Como explicado anteriormente, a hCG mimetiza a ação biológica de LH, uma vez que tem uma estrutura semelhante, bem como se liga ao mesmo recetor. Sendo assim, tal como a LH, a hCG é administrada para a maturação folicular final e a ovulação. Apesar das características semelhantes, hCG tem um tempo de semivida superior, bem como maior afinidade para o recetor do que LH, tornando-a mais potente. Previamente à aprovação de uma preparação recombinante de hCG, eram utilizadas preparações urinárias de hCG (uhCG). Sendo assim, a introdução no mercado de OVITRELLE®, diminuiu os riscos de imunogenicidade e de infeção associados ao uso de uhCG (77).

Rekovele®

Todos os produtos mencionados anteriormente são expressos em linhas celulares de ovário de hamster chinês. O Rekovele®, o último a receber aprovação pela Agência Europeia de Medicamentos, em 2016, é um produto recombinante de FSH-delta derivado de uma linha celular de origem fetal humana. Isto faz com que esta folitropina apresente um perfil de glicosilação diferente dos outros produtos recombinantes (79), perfil este que se assemelha mais ao perfil de glicosilação do FSH humano endógeno (80). Para além disto, apresenta níveis de ácido siálico mais altos comparativamente às folitropinas alfa e beta, o que diminui a clearance de FSH e, como tal, aumenta o tempo de semivida desta hormona (79).

Rekovele® é também o primeiro rFSH que possui uma dosagem individualizada, com base no peso corporal e no valor base sérico da hormona anti-mulleriana (AMH), de modo a diminuir o risco de indução ovárica exagerada (80).

Em 2021, foi realizado um estudo, onde 499 mulheres foram tratadas com Rekovele® num regime de dose fixa individualizada, com base nos parâmetros acima mencionados, e 510 mulheres foram administradas com folitropina-alfa numa dose inicial de 150 UI nos primeiros 5 dias, sendo a dose ajustada de acordo com a resposta individual de cada mulher. Este estudo revelou que a administração de folitropina-delta originou 2 óocitos a mais, em média, em mulheres com baixo potencial de resposta (AMH <15 pmol/l). O estudo demonstrou também que a resposta ovárica excessiva foi menos frequente em mulheres que foram tratadas com folitropina-delta do que com folitropina-alfa. A nível da segurança, foi observada uma diminuição de cerca de 50% na incidência da síndrome de hiperestimulação ovárica precoce (OHSS) com a administração de folitropina-delta comparativamente à folitropina-alfa.

Sendo assim, é possível perceber as vantagens de Rekovele® ao nível da segurança, nomeadamente no desenvolvimento de OHSS, como também ao nível da eficácia, particularmente no número de óocitos, quando comparado com a administração de folitropina-alfa. Este estudo comprova também a importância da dosagem individualizada de gonadotrofinas no tratamento da infertilidade (81).

Conclusão

A tecnologia de DNA recombinante permite a produção de medicamentos que não podem ser sintetizados quimicamente. Esta tecnologia permitiu a redução do uso de gonadotrofinas derivadas da urina, diminuindo assim os riscos inerentes a estas, já que é possível produzir gonadotrofinas recombinantes com elevado grau de pureza e sem variabilidade na composição.

Concluindo, as gonadotrofinas recombinantes disponíveis até à data permitem uma individualização do tratamento, uma vez que podem ser doseadas com precisão (a dose pode aumentar a cada 12,5 UI). O modo de administração é cada vez mais confortável para os pacientes, sendo as injeções subcutâneas e não intramusculares, e os dispositivos de injeção mais fáceis de utilizar. Apesar disto, há um elevado interesse em desenvolver produtos que possam ser administrados oralmente, já que as gonadotrofinas não podem ser administradas por esta via porque são proteínas, sendo digeridas por enzimas e não absorvidas. Como tal, atualmente, o objetivo é desenvolver agonistas e antagonistas de FSH orais, dado que, para muitos indivíduos, a administração de injetáveis ainda é inconveniente (82).

Tema 2 – Melatonina: uma terapêutica eficaz no tratamento de insónias

Contextualização

Durante o estágio em farmácia comunitária era recorrente a venda de suplementos contra as insónias, sendo que muitos dos utentes questionavam acerca dos suplementos que continham melatonina, uma vez que cada vez mais existe informação acerca da influência da melatonina na regulação do sono. Como tal, decidi fazer uma pesquisa acerca do sono, o que incluiu as principais moléculas envolvidas na sua regulação, bem como perceber a influência da melatonina nesta mesma regulação. Achei pertinente fazer uma comparação entre o uso de melatonina e o uso de benzodiazepinas para o tratamento das insónias, dado que a dispensa desta classe de medicamentos é diária. Por fim, decidi utilizar este tema como base para a formação interna que realizei a 25 de maio na farmácia, já que este é apropriado devido à crescente procura por suplementos que tenham na sua composição melatonina.

O Sono

O sono é um processo heterogêneo (83) que engloba uma diminuição da consciência, da mobilidade muscular e do metabolismo (84). Existem dois tipos de sono: o sono REM (*Rapid Eye Movement*) e o sono NREM (*Non-Rapid Eye Movement*), sendo este último dividido em 3 estágios: N1, N2 e N3 (83). Cada estágio varia ao nível dos movimentos oculares, do tônus muscular e dos padrões de ondas cerebrais, sendo a análise de eletroencefalogramas importante, uma vez que traça os padrões elétricos da atividade cerebral, permitindo a diferenciação de cada estágio (85). A duração de cada estágio, bem como a qualidade do sono podem variar devido a diversos fatores como envelhecimento, certos medicamentos ou distúrbios do ritmo circadiano (83). Todos os estágios mencionados anteriormente compõem um ciclo de sono.

O corpo humano passa por 4 a 6 ciclos de sono por noite, durando cada um, em média, cerca de 90 minutos (83). Normalmente, o primeiro ciclo de sono tem uma duração de 70 a 100 minutos, enquanto que os posteriores variam entre 90 a 120 minutos (85). Um ciclo de sono inicia com um período NREM estágio 1 (N1), evoluindo para os estágios 2 (N2) e 3 (N3), sequencialmente, até se atingir o sono REM. Ao longo da noite, o ser humano alterna entre os períodos REM e NREM, sendo que este último constitui cerca de 75 por cento do tempo total de sono (85).

O N1 é caracterizado por um sono leve (83), facilmente cessado por algum ruído (85) e corresponde a cerca de 5 por cento do tempo total de sono, tendo uma duração de 1 a 5

minutos. Este começa quando 50 por cento das ondas alfa são substituídas por um padrão de frequência mista de baixa amplitude (83). Neste estágio, o corpo começa a relaxar, ainda que não totalmente, e a atividade cerebral diminui, com breves períodos de movimentos (86).

O N2 é um estágio de sono mais profundo (83), daí serem necessários ruídos mais intensos para despertar (85). No primeiro ciclo, este estágio tem uma duração de cerca de 25 minutos, sendo que este tempo vai aumentando sucessivamente em cada ciclo. Este estágio corresponde a cerca de 45 por cento do tempo total de sono. O bruxismo ocorre neste estágio (83). Um eletroencefalograma deste estágio é caracterizado pela presença de complexos K e/ou de fusos do sono, sendo ambos importantes para a consolidação da memória (83, 85). No N2, ocorre uma descida de temperatura, um relaxamento dos músculos e uma diminuição dos batimentos cardíacos, bem como uma paragem do movimento dos olhos (86).

O N3 é o estágio de sono mais profundo, sendo muito difícil despertar alguém mesmo com ruídos muito altos (>100 decibéis) (83). Este estágio tem uma duração de 20 a 40 minutos nos primeiros ciclos, sendo que este tempo vai diminuindo ao longo do sono (86), constituindo, no total, cerca de 25 por cento do tempo total de sono (83). O N3 é também chamado de sono de ondas lentas devido à presença de ondas delta, ondas de baixa frequência e alta amplitude, no eletroencefalograma. É neste estágio que ocorrem os casos de sonambulismo, enurese noturna, bem como os terrores noturnos (83). No estágio 3, tanto o pulso como a frequência cardíaca diminuem, tal como a atividade cerebral (86). O envelhecimento leva a que os indivíduos passem menos tempo neste estágio, ficando mais tempo no N2, causando algumas implicações, uma vez que é neste estágio que ocorre a regeneração dos tecidos, a construção de músculos e ossos e o reforço do sistema imunitário (83).

O sono REM tem um perfil de eletroencefalograma parecido ao de uma pessoa acordada, estando presentes ondas beta, só que o corpo encontra-se num estado de atonia, isto é, há uma paralisia dos músculos, exceto dos que controlam o diafragma e dos olhos (83, 86). Este estágio tende a começar 90 minutos após o indivíduo adormecer, ficando os ciclos deste estágio cada vez mais longos à medida que o sono avança, começando cada ciclo por durar cerca de 10 minutos, podendo atingir 60 minutos no final. No sono REM há um aumento da atividade cerebral (86), daí ser neste estágio que ocorrem os pesadelos e os sonhos (83). O sono REM corresponde a cerca de 25 por cento do tempo total de sono e é fundamental para as funções cognitivas, nomeadamente a aprendizagem, a criatividade e a memória (86).

Ritmos Circadianos

Os ritmos circadianos são fundamentais na regulação do comportamento e fisiologia dos ritmos diários, isto é, na regulação dos diversos processos biológicos consoante o ciclo dia-noite, tendo uma duração de 24 horas (84).

O ciclo sono-vigília é controlado por um ritmo circadiano, gerado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo (87), que altera diversas funções fisiológicas importantes para um sono saudável, como a atividade metabólica e a temperatura corporal (84). Este ciclo é amplamente influenciado pela exposição à luz. Quando amanhece, o corpo envia sinais que ativam o núcleo supraquiasmático levando à liberação de GABA (ácido gama-aminobutírico), um neurotransmissor inibitório, que inibe a liberação de melatonina, uma hormona importante na regulação do ciclo circadiano. Ao anoitecer, ocorre o inverso, isto é, há uma inibição do núcleo supraquiasmático, causando a liberação de melatonina, bem como um aumento da sonolência (87).

Moléculas envolvidas na Regulação do Sono

Existem várias moléculas envolvidas na regulação do sono, como neurotransmissores e hormonas, entre outras.

O GABA é um dos neurotransmissores mais importantes, tal como mencionado anteriormente. As células GABAérgicas, localizadas no hipotálamo anterior e prosencéfalo basal, são mais ativas durante o sono NREM, contrariamente à maioria que é mais ativa no sono REM. Estas células inibem estímulos excitatórios, induzindo o sono devido à desativação do córtex. Esta desativação deve-se ao facto do sistema colinérgico do prosencéfalo basal, um dos principais sistemas excitatórios, ser diretamente inibido pelo GABA. A histamina, outro neurotransmissor, desempenha um importante papel na manutenção da vigília. As células histaminérgicas estão localizadas no hipotálamo posterior e são inibidas pelo GABA. Sendo assim, as células GABAérgicas são responsáveis pela indução do sono (devido à inibição do sistema colinérgico), bem como pela inibição do estado de vigília (devido à inibição das células histaminérgicas) (88).

A adenosina é um nucleósido endógeno e um subproduto da quebra de ATP (trifosfato de adenosina) e AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) durante os processos de obtenção de energia celular. Esta desempenha um papel fundamental na atividade de ondas lentas, ou seja, influencia extremamente o estágio N3 do sono. Vários estudos indicam que um aumento dos níveis de adenosina leva a um aumento do sono, o que é corroborado pela diminuição dos níveis de adenosina há medida que o tempo de sono aumenta e o estado de vigília se começa a instalar (89).

A melatonina é uma hormona derivada da serotonina envolvida em diversos processos fisiológicos, nomeadamente na regulação do sono e do sistema imunitário. Esta é sintetizada na glândula pineal e a sua liberação é regulada pela luz, sendo que as concentrações de melatonina aumentam no escuro e diminuem quando há exposição à luz, promovendo, assim, a regulação do sono. Vários estudos demonstraram que o comprimento de onda da luz é

relevante na inibição da libertação de melatonina. Foi demonstrado que o núcleo supraquiasmático do hipotálamo é mais sensível à luz azul do que à luz vermelha, uma vez que se comprovou que comprimentos de onda mais curtos suprimem mais a libertação de melatonina (90).

A Privação do Sono

A privação de sono está associada a estados de saúde graves, mas muitas vezes ignorados, tais como diabetes, obesidade, hipertensão ou ansiedade. Estes estados são preocupantes, já que os indivíduos com estas condições se encontram com um elevado risco cardiovascular e, como tal, passíveis de terem um ataque cardíaco, por exemplo (10). Para além dos efeitos a nível da saúde física, as consequências na saúde mental de cada indivíduo não podem ser ignoradas. Estas incluem uma diminuição do desempenho nas atividades do quotidiano, levando a um maior risco de acidentes, bem como uma diminuição da qualidade de vida (91).

A privação de sono define-se como dormir menos do que é necessário para o normal funcionamento do organismo, o que no caso dos adultos é pelo menos sete horas, sendo o tempo necessário para crianças e adolescentes maior. No entanto, o tempo de sono não tem uma relação linear com a qualidade do sono, daí o termo deficiência do sono ser mais abrangente, tendo em conta diversos fatores, e como tal, mais utilizado.

Esta privação pode ser categorizada em aguda ou crónica. A privação aguda do sono ocorre quando um indivíduo tem uma diminuição no tempo de sono, num curto período de tempo, isto é, alguns dias ou menos. A privação crónica ocorre quando existe um tempo de sono reduzido persistente, isto é, três meses ou mais. Sintomas de privação de sono incluem sonolência excessiva, bem como, raciocínio lento, concentração reduzida e alterações de humor, como irritabilidade. O cansaço excessivo é um dos sintomas característicos, podendo levar a microsonos, que ocorrem quando uma pessoa “adormece” por alguns segundos (92).

Privação do Sono e Insónias

A privação do sono e insónias estão ambas relacionadas com a incapacidade de dormir o tempo necessário, no entanto, existem diferenças fundamentais entre as duas.

As insónias são caracterizadas pela dificuldade em dormir, apesar de os indivíduos terem tempo suficiente para o fazer. Pelo contrário, indivíduos com privação do sono não têm tempo para dormir o que necessitam, principalmente devido ao estilo de vida que levam. Estas duas condições podem ocorrer num mesmo indivíduo, mas é vital que haja uma distinção entre as duas, no sentido de melhorar a eficácia de um possível tratamento (92).

Tratamento de Insônias: Melatonina

A N-acetil-5-metoxitriptamina, mais conhecida por melatonina, é a principal hormona secretada pela glândula pineal. Outras fontes de melatonina incluem a retina, a pele, as células da medula óssea, os linfócitos e até mesmo o cerebelo. No entanto, é no trato gastrointestinal que esta hormona se encontra em maior concentração, cerca de 400 vezes mais do que na glândula pineal (93). Vários estudos clínicos demonstram que a melatonina exerce diversas funções importantes para o organismo do ser humano, nomeadamente na regulação dos ritmos circadianos, principalmente os da temperatura e os do sono-vigília, daí a sua relevância no tratamento de insônias (94).

Síntese, Secreção e Mecanismo de Ação da Melatonina

A melatonina é sintetizada, pelos pinealócitos, a partir do triptofano, ou seja, a síntese de melatonina está dependente da disponibilidade de triptofano (94). Este aminoácido é hidroxilado pela triptofano-5-hidroxilase, transformando-se em 5-hidroxitriptofano. Posteriormente ocorre uma descarboxilação pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase, formando-se serotonina (93). A serotonina é então transformada em melatonina através de um processo que envolve duas enzimas (94) que se encontram na glândula pineal (93): a arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT), que acetila a serotonina a N-acetilserotonina, sendo considerada a enzima limitante do processo de síntese, e a acetilserotonina-O-metiltransferase (ASMT), que metila a N-acetilserotonina formando melatonina (93).

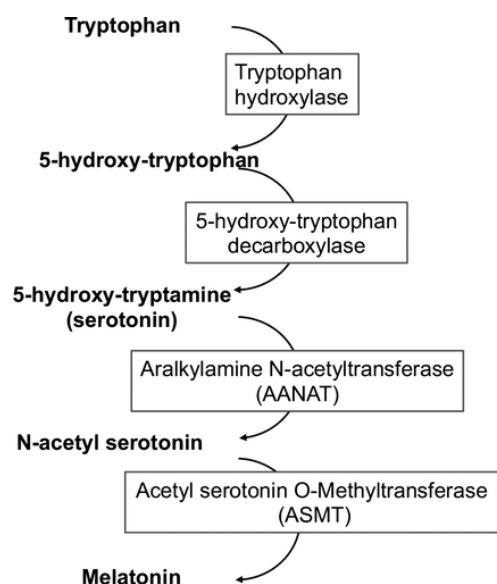


Figura 2 - Síntese da melatonina a partir do triptofano. Retirado da referência 95

Este processo de síntese inicia-se pela ligação de norepinefrina, ou noradrenalina, a receptores β_1 adrenérgicos que ativam a adenilato ciclase pineal, levando a um aumento do

AMPC, culminando na síntese de AA-NAT. Após a síntese desta enzima, ocorre o processo de síntese da melatonina descrito anteriormente (94).

Como dito acima, tanto a síntese como a liberação de melatonina são reguladas pela luz, isto é, são aumentadas quando não há luz e inibidas quando há luz, sendo este processo controlado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo (93). Sendo assim, a informação luminosa é transmitida ao hipotálamo que, através das suas vias eferentes, distribui esta informação a outras áreas do cérebro, nomeadamente a glândula pineal onde ocorre a produção de melatonina (94).

A secreção de melatonina começa logo após o pôr-do-sol, atingindo um pico entre as 2 e 4 da manhã, e diminui gradualmente no resto da noite. As concentrações séricas de melatonina à noite variam entre 80 e 120 pg/ml, sendo 80% da melatonina sintetizada neste período. Ao longo do dia, as concentrações séricas desta hormona são mais baixas, entre 10 e 20 pg/ml. Para além das variações diárias, as concentrações séricas de melatonina também variam com a idade, nomeadamente nos bebés que secretam valores muito baixos de melatonina nos primeiros três meses de vida (93).

A melatonina tem um mecanismo de ação com várias vias moleculares. No entanto, a via mais conhecida é a que implica a ativação de recetores de membrana específicos. Existem dois recetores específicos, ML1, locais de alta afinidade, e ML2, de baixa afinidade. Os recetores ML1 são recetores acoplados à proteína G e levam à inibição da adenilato ciclase, importante no processo de síntese de AA-NAT. Estes recetores podem ainda ser divididos em dois subtipos, MT1 e MT2 (93). O subtipo MT2 tem uma menor afinidade para a melatonina do que o recetor MT1. Os recetores ML2, também designados de MT3, foram depois caracterizados como quinonas redutases 2, enzimas que protegem o corpo de stress oxidativo por impedirem a transferência de eletrões (96). Foi então concluído que os efeitos da melatonina dependem tanto da localização como do tipo de recetores (93).

Segurança e Eficácia da Administração da Melatonina

Já foram realizados alguns estudos acerca da segurança da administração de melatonina. Dois estudos revelaram que a melatonina foi segura e eficaz no tratamento de insónias em pessoas com mais de 55 anos. Nestes estudos, foi administrada uma dose oral de 2 mg de melatonina, 1-2h antes de dormir, num período de 13 a 24 semanas (97). Um outro estudo, que durou 28 dias, para investigar a toxicidade da melatonina oral revelou que não houve diferença, a nível da toxicidade, entre indivíduos tratados com 10 mg de melatonina e indivíduos placebo. Outro estudo foi realizado para avaliar os efeitos psicomotores da melatonina, quando comparada com alguns hipnóticos. Este determinou que, após administração de 2 mg de melatonina por via oral, esta não afetou a função psicomotora dos

voluntários, contrariamente aos hipnóticos (98). Apesar dos estudos revelaram a segurança da administração da melatonina a curto prazo, não existem muitas informações acerca do seu efeito quando usada cronicamente. A melatonina pode interagir com medicamentos e até mesmo com outras hormonas, podendo causar, possivelmente, tonturas e náuseas. Sendo assim, é necessário perceber qual a dose ideal a administrar a cada indivíduo.

Vários estudos realizados, em que se administrou oralmente 2 mg de melatonina, demonstraram melhorias significativas na qualidade do sono dos voluntários. A melatonina melhorou o estado de alerta matinal, diminuiu o tempo necessário para adormecer e melhorou a qualidade do sono, quando comparada com o placebo (97).

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são fármacos amplamente usados no tratamento de insónias. As benzodiazepinas atuam no sistema nervoso central, através dos recetores GABAA. Estes recetores são canais de cloreto, compostos por cinco subunidades, sendo que cada uma é composta por duas subunidades alfa, duas subunidades beta e uma subunidade gama. As subunidades alfa e gama formam um local de ligação das benzodiazepinas através das porções extracelulares destas proteínas. A ligação destes fármacos a estes recetores é alostérica, ou seja, as benzodiazepinas apenas exercem o seu efeito na presença de GABA. Quando ocorre esta ligação, há uma alteração da conformação dos recetores com a consequente abertura do canal cloreto. Assim, há uma hiperpolarização dos neurónios, resultante da entrada de iões cloreto, o que causa uma depressão do sistema nervoso central.

Esta classe de fármacos pode causar inúmeras reações adversas, designadamente, depressão respiratória, sonolência, náuseas e declínio cognitivo. Contudo, o problema mais alarmante é a sua dependência como resultado do uso abusivo destes fármacos (99, 100).

De acordo com a Norma nº 055/2011 atualizada a 21/01/2015 “As benzodiazepinas (BZ) e fármacos análogos (ex: zolpidem) têm indicação no tratamento da ansiedade e da insónia quando os sintomas assumem carácter patológico, não devendo ser utilizadas por rotina no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas”. Assim, estes fármacos devem ser usados para tratar insónias num período máximo de 4 semanas (101), uma vez que existem diversos riscos associados tal como mencionado anteriormente.

É importante que os profissionais de saúde consigam educar a população acerca das consequências do consumo excessivo das benzodiazepinas. É, também, crucial perceber que pacientes necessitam realmente da prescrição deste tipo de fármacos e explorar outras terapêuticas mais seguras. Assim, a melatonina surge como uma opção mais segura para o tratamento de insónias (102).

Melatonina vs. Benzodiazepinas

Apesar das indicações, uma grande maioria dos utentes, utilizam benzodiazepinas continuamente durante períodos de tempo maiores. Sendo assim, foram realizados estudos acerca da eficácia da melatonina na diminuição, ou até mesmo, interrupção total do uso de benzodiazepinas (103).

Um estudo realizado com 41 pacientes revelou que 31% destes, com insónia e que estavam a ser tratados com benzodiazepinas, reduziram o seu consumo em cerca de 50 a 75% das doses iniciais e que 31% cessou totalmente o seu uso. Neste estudo foram administrados oralmente 3 mg de melatonina durante 21 dias (104).

Outro estudo com 20 pacientes, em que foram administrados 3 mg de melatonina durante 6 meses, revelou que 65% dos pacientes, que tomavam benzodiazepinas, interrompeu o seu uso e que 4 pacientes reduziram a dose em 25 a 66% da inicial (105).

Com base nos estudos mencionados, é possível perceber a eficácia da melatonina na redução da dependência de benzodiazepinas no tratamento de insónias, no entanto, mais estudos devem ser efetuados (106).

Higiene do Sono – Tratamento Não Farmacológico

A higiene do sono define-se como recomendações comportamentais de modo a promover um sono considerado saudável. Esta definição foi inicialmente desenvolvida para o tratamento da insónia leve a moderada, no entanto, não existem evidências científicas concretas que uma boa higiene do sono leva à diminuição de insónias. Apesar disto, algumas investigações demonstraram que existe uma ligação ainda sem explicação e, por isso, a educação sobre este tema é sempre relevante para promover a saúde da população. Estas recomendações incluem:

- Diminuição do consumo de cafeína, uma vez que esta substância tem propriedades estimulantes devido ao bloqueio dos recetores de adenosina. De forma geral, os níveis de cafeína atingem a concentração máxima 30 minutos após a sua administração oral.
- Diminuição do consumo de nicotina, já que propicia o estado de vigília por estimular os neurónios colinérgicos presentes no prosencéfalo basal.
- Prática de exercício físico regular, sendo que não deve ser realizada perto da hora de dormir. Embora os mecanismos sejam ainda desconhecidos, pensa-se que o exercício pode auxiliar através do seu efeito nos níveis de adenosina.
- Evitar o stress, dado que este pode causar uma excitação cognitiva e fisiológica e, consequentemente, prejudicar o início, bem como, a manutenção do sono.
- Regular o tempo de sono, de modo a sincronizar o impulso fisiológico com os ritmos circadianos.

Estes são apenas exemplos de medidas que podem e devem ser adotadas por toda a população, mas, especialmente, por pessoas que tenham insónias. Assim, é necessário que haja uma maior investigação a este nível, uma vez que este tipo de tratamento é mais acessível e económico (107).

Conclusão

Com base em tudo o que foi mencionado anteriormente, é possível concluir que o uso de melatonina pode ser uma opção viável e eficaz no tratamento de insónias. Vários estudos demonstraram a sua eficácia na melhoria da qualidade de sono, bem como no aumento do tempo de sono. Para além disto, o facto de ser bem tolerada e não haver indícios de efeitos adversos graves como, por exemplo, dependência, é vantajoso, uma vez que as benzodiazepinas, fármacos utilizados para o tratamento da mesma condição, têm esse efeito, influenciando as capacidades psicomotoras dos pacientes (106).

Em junho de 2007 foi aprovada, pela Agência Europeia de Medicamentos, a primeira formulação de libertação prolongada de melatonina, o Circadin®. Esta formulação, com 2 mg de melatonina, foi aprovada para o tratamento de insónias de curta duração em pacientes com mais de 55 anos, o que demonstra a eficácia e segurança do uso de melatonina (108).

A nível de farmácia comunitária, os suplementos alimentares contendo melatonina, apenas podem ter um teor máximo de 1 mg de melatonina (toma diária), tal como está indicado no Regulamento (UE) nº432/2012, de 16 de maio de 2012, sendo necessário prescrição médica para a toma de teores mais elevados de melatonina (109).

Concluindo, é possível perceber a necessidade de investimento da indústria farmacêutica em estudos relativos ao uso de melatonina, de modo a avaliar melhor a sua eficácia e segurança, quando esta é administrada exogenamente. É importante também haver investigação para a descoberta de novas terapêuticas para o tratamento da insónia, uma vez que este se resume principalmente ao uso de benzodiazepinas. Em contexto de farmácia comunitária, deve-se tentar comunicar à população os riscos da toma contínua de benzodiazepinas, bem como indicar outras formas de tratamento de insónias, nomeadamente a toma de melatonina e uma boa higiene do sono.

Conclusão global

O estágio curricular fez-me perceber a importante função do farmacêutico em assegurar a adesão à terapêutica, bem como garantir a sua qualidade, eficácia e segurança. Deste modo, o farmacêutico contribui para a melhoria dos cuidados de saúde, evitando, assim, deslocamentos às urgências com problemas que podem ser tratados em contexto de farmácia.

O estágio em farmácia comunitária confirmou a ideia que já tinha de que a farmácia é, sem dúvida, o local primário onde os utentes recorrem quando necessitam de esclarecer dúvidas acerca da sua saúde. Neste contexto, o farmacêutico tem um contacto direto com os utentes, sendo esta uma vantagem sobre todos os outros profissionais de saúde. Nos meses que estagiei em farmácia comunitária, apercebi-me que, de facto, os utentes têm um elevado grau de confiança nos farmacêuticos, aceitando prontamente a informação que lhes é dada. Com isto, foi possível perceber a relevância que o farmacêutico tem em ajudar na promoção de bons cuidados de saúde. Sendo a nossa profissão considerada a especialista do medicamento, devemos sempre garantir que toda a informação de relevo acerca dos medicamentos que dispensamos é transmitida corretamente e de forma a que qualquer utente consiga entender. É, portanto, necessário saber adaptar a nossa linguagem a cada utente, uma competência que pude desenvolver ao longo do estágio e que é de extrema importância. Aliando tudo isto às competências científicas que possuímos, é possível garantir uma qualidade de serviço excelente à população.

Em farmácia hospitalar o contacto com a população é quase nulo, sendo por isso uma realidade bastante diferente da anterior. Neste contexto, a principal função do farmacêutico é assegurar a correta validação das prescrições médicas. Num hospital, os farmacêuticos compõem uma equipa multidisciplinar, sendo que, no caso do Hospital CUF Porto, existiam reuniões todos os dias entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros. Isto é uma grande vantagem para assegurar a eficácia do tratamento de cada doente, sendo que, a meu ver, estas reuniões deveriam existir em todos os hospitais, o que não é a realidade. No hospital onde estagiei também se realiza a reconciliação terapêutica dos pacientes internados, havendo a oportunidade de realizar entrevistas aos mesmos, de modo a garantir a segurança dos fármacos que cada paciente toma. É, então, possível perceber a elevada importância da profissão

farmacêutica no ramo hospitalar, apesar de ser necessário haver um maior envolvimento do mesmo em diversas decisões tomadas acerca dos tratamentos dos pacientes.

Concluindo, o estágio permitiu evidenciar a relevância da profissão farmacêutica na melhoria dos cuidados de saúde, sendo que um farmacêutico existe para servir as pessoas e, como tal, toda a sua atividade deve ser feita em prol dos cidadãos, de modo a garantir uma melhoria da qualidade de vida de toda a população.

Bibliografia

1. Nemeth V, Zulfiqar H, Pfliegerhaa N. Diarrhea [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448082/>
2. Guarino A, Lo Vecchio A, Pirozzi MR. Clinical role of diosmectite in the management of diarrhea. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2023 Mar 20];5(4):433–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379128/>
3. SNS24. Diarreia [Internet]. SNS24. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/#qual-o-tratamento-da-diarreia>
4. Infarmed. Prontuário Terapêutico online [Internet]. Infarmed.pt. 2019 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
5. Resumo das Características do Medicamento – Loperamida 2mg cápsulas
6. Resumo das Características do Medicamento – Norit Carbomix 50g granulado para suspensão oral.
7. Bodke H, Jogdand S. Role of Probiotics in Human Health. Cureus [Internet]. 2022 Nov 9 [cited 2023 May 15];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36514580/>
8. Cleveland Clinic. Wolff-Parkinson-White Syndrome (WPW) | Cleveland Clinic [Internet]. Cleveland Clinic. 2019 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17643-wolff-parkinson-white-syndrome-wpw>
9. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff Parkinson White Syndrome (WPW) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554437/>
10. Mayo Clinic Staff. Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. 2018 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/wolff-parkinson-white-syndrome/symptoms-causes/syc-20354626>
11. National Health Service. Your contraception guide [Internet]. NHS. 2018 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/emergency-contraception>
12. Vrettakos C, Bajaj T. Levonorgestrel [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539737/>

13. DRUGBANK. Ulipristal [Internet]. go.drugbank.com. 2013 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08867>
14. Kim A, Bridgeman MB. Ulipristal Acetate (ella). Pharmacy and Therapeutics [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Apr 12];36(6):325–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138379/>
15. Resumo das Características do Medicamento – Levonorgestrel 1,5mg comprimidos
16. Resumo das Características do Medicamento – Ulipristal 30mg comprimido revestido por película
17. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. European Heart Journal [Internet]. 2015 Apr 29 [cited 2023 Apr 13];36(27):1728–34. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/27/1728/2398138>
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gynecologic Considerations for Adolescents and Young Women With Cardiac Conditions [Internet]. www.acog.org. 2020 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/11/gynecologic-considerations-for-adolescents-and-young-women-with-cardiac-conditions>
19. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Maio, Mês do Coração 2023 [Internet]. Fundação Portuguesa Cardiologia. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/atividades/maio-mes-do-coracao/maio-mes-do-coracao-2023/>
20. Walden R, Tomlinson B. Cardiovascular Disease [Internet]. 2nd ed. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. PubMed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22593934/>
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Obesidade, Gordura Corporal e Desfecho Cardiovascular: Além do Índice de Massa Corporal. Arquivos Brasileiros De Cardiologia [Internet]. 2021 May;116(5):887–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121476/>
22. Chen Q, Li L, Yi J, Huang K, Shen R, Wu R, et al. Waist circumference increases risk of coronary heart disease: Evidence from a Mendelian randomization study. Molecular Genetics & Genomic Medicine [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2023 May 5];8(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196469/>
23. DGS. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto - Portal das Normas Clínicas [Internet]. normas.dgs.min-saude.pt. 2011 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto/>

24. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Jul 6 [cited 2023 May 5];19(14):8272. Available from: https://mdpi-res.com/d_attachment/ijerph/ijerph-19-08272/article_deploy/ijerph-19-08272-v2.pdf?version=1657175184
25. Mapanga RF, Essop MF. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 6];310(2):H153-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519027>
26. Farmácias Portuguesas. Diabetes: Valores De Glicemia [Internet]. *Farmaciasportuguesas.pt*. 2023 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/diabetes-valores-glicemia>
27. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov EE, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 Aug 22 [cited 2023 May 6];9(959285). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.959285/full>
28. DGS. Hipertensão Arterial: definição e classificação - Portal das Normas Clínicas [Internet]. *normas.dgs.min-saude.pt*. 2011 [cited 2023 May 6]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/hipertensao-arterial-definicao-e-classificacao/>
29. Joint Commission International. Home [Internet]. *www.jointcommissioninternational.org*. 2023 [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.jointcommissioninternational.org/>
30. Gao H. Intravitreal Voriconazole. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2023 Jul 25];122(11):1687–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534131/>
31. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole. *Drugs* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 25];67(2):269–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284090/>
32. Bienvenu AL, Aussedat M, Mathis T, Guillaud M, Leboucher G, Kodjikian L. Intravitreal Injections of Voriconazole for Candida Endophthalmitis: A Case Series. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Jul 25];28(3):471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810429/>

33. Sampaio A, Ferreira P. Uso do voriconazol oral no tratamento da endoftalmite fúngica endógena bilateral: caso clínico Comunicações Curtas e Casos Clínicos. 153 Oftalmologia. 2013;37(2):153–6.
34. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular Manifestations of Candidemia. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2023 Jul 27];53(3):262–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/53/3/262/289881>
35. Sociedade Española de Farmacia Hospitalaria. VORICONAZOL 100 MCG/0,1ML INYECCIÓN INTRAVÍTREA FORMA FARMACÉUTICA: Inyectables [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 Jul 27]. Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_100MCG_01ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf
36. Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of Endogenous Fungal Endophthalmitis: Focus on New Antifungal Agents. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2011 Jan 16 [cited 2023 Jul 27];52(5):648–53. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/5/648/385484>
37. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. Molecular Immunology [Internet]. 2019 Apr [cited 2023 Jul 12];108:56–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784763/>
38. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2023 Jul 12];8(1566). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559502/>
39. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic Escherichia coli. Microbiology Spectrum [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2023 Jul 12];3(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26350328/>
40. Himpel SD, Shea AE, Zora J, Stocki JA, Foreman D, Alteri CJ, et al. The oxidative fumarase FumC is a key contributor for E. coli fitness under iron-limitation and during UTI. Baumlér AJ, editor. PLOS Pathogens [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2023 Jul 14];16(2):e1008382. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106241/>
41. Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. Kidney International [Internet]. 1999 Mar [cited 2023 Jul 15];55:S125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084296/>
42. Resumo das Características do Medicamento – Mitomicina 40mg/mL pó e solvente para uso intravesical

43. Somani SN, Moshirfar M, Patel BC. Photorefractive Keratectomy [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751077/>
44. Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, Donaldson KE, Kymionis GD, Shtein RM, et al. Mitomycin-C in Corneal Surface Excimer Laser Ablation Techniques. Ophthalmology [Internet]. 2015 Jun [cited 2023 Aug 1];122(6):1085–95. Available from: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(15\)00089-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(15)00089-5/fulltext)
45. Carlos de Oliveira R, Wilson SE. Biological effects of mitomycin C on late corneal haze stromal fibrosis following PRK. Experimental Eye Research [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Aug 2];200:108218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905844/>
46. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. Mitomycin. Drugs [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 2];66(3):321–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16526821/>
47. Netto MV, Mohan RR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of Prophylactic and Therapeutic Mitomycin C on Corneal Apoptosis, Cellular Proliferation, Haze, and Long-term Keratocyte Density in Rabbits. Journal of refractive surgery (Thorofare, NJ : 1995) [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2023 Aug 3];22(6):562–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756017>
48. Sociedad Española Farmacia Hospitalaria. MITOMICINA 0,2MG/ML (0,02%) COLIRIO 5 ML [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 Aug 3]. Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/M/MITOMICINA_02MG_ML_002_COLIRIO_PNT.pdf
49. Mudhol R, Mudhol R, Zingade N. Mitomycin C in ophthalmology. Journal of the Scientific Society [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 4];39(1):4. Available from: https://journals.lww.com/jsci/Fulltext/2012/39010/Mitomycin_C_in_ophthalmology.2.aspx
50. World Health Organization. Infertility [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
51. George K, Kamath M. Fertility and age. Journal of Human Reproductive Sciences [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 15];3(3):121. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017326/>
52. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemistry [Internet]. 2018 Dec [cited 2023 Mar 15];62:2–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912018302200>
53. NHS Choices. Treatment - Infertility [Internet]. NHS. 2019 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/infertility/treatment/>

54. Grynberg M, Murphy C, Doré C, Fresneau L, S Paillet, N. Petrica, et al. A cost-effectiveness analysis comparing the originator follitropin alfa to its biosimilars in patients undergoing a medically assisted reproduction program from a French perspective. *Journal of Medical Economics* [Internet]. 2018 Dec 5 [cited 2023 Mar 15];22(1):108–15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1551226>
55. Kirshenbaum M, Gil O, Haas J, Nahum R, Zilberberg E, Lebovitz O, et al. Recombinant follicular stimulating hormone plus recombinant luteinizing hormone versus human menopausal gonadotropins- does the source of LH bioactivity affect ovarian stimulation outcome? *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 15];19(1). Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-021-00853-7>
56. Alberico HC, Woods DC. Role of Granulosa Cells in the Aging Ovarian Landscape: A Focus on Mitochondrial and Metabolic Function. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2022 Jan 27 [cited 2023 Mar 15];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829508/?report=reader>
57. Manzi L, Sepe N, Migliaccio W, Lanzoni L, Iozzino L, D'Angelo F, et al. Comparative Assessment of the Structural Features of Originator Recombinant Human Follitropin Alfa Versus Recombinant Human Follitropin Alfa Biosimilar Preparations Approved in Non-European Regions. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Jun 17 [cited 2023 Mar 15];23(12):6762. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9223809/>
58. Nedresky D, Singh G. *Physiology, Luteinizing Hormone* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2023 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>
59. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Mar 15];79(5):1051–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12738494/>
60. Lee JA, Ramasamy R. Indications for the use of human chorionic gonadotropic hormone for the management of infertility in hypogonadal men. *Translational Andrology and Urology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Mar 15];7(Suppl 3):S348–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087849/>
61. Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Mar 17];69(4):279–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971356/>

62. De Leo V, Concetta Musacchio M, Di Sabatino A, Tosti C, Morgante G, Petraglia F. Present and Future of Recombinant Gonadotropins in Reproductive Medicine. *Current Pharmaceutical Biotechnology* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2023 Mar 17];13(3):379–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21657999/>
63. Research C for DE and. Overview for Health Care Professionals. FDA [Internet]. 2022 Dec 13 [cited 2023 Mar 17]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/overview-health-care-professionals#What%20is%20a%20biosimilar%20product>
64. Kaplan S, Levy-Toledano R, Davies M, Roy D, Howles CM, Lass A. Safety of Ovaleap® (Follitropin Alfa) in Infertile Women Undergoing Superovulation for Assisted Reproductive Technologies: A Multinational Comparative, Prospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2023 Mar 17];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.632674/full>
65. Wolzt M, Gouya G, Sator M, Hemetsberger T, Irps C, Rettenbacher M, et al. Comparison of pharmacokinetic and safety profiles between Bemfola® and Gonal-f® after subcutaneous application. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [Internet]. 2015 Jan 30 [cited 2023 Mar 17];41(3):259–65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13318-015-0257-6>
66. Orvieto R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, Anteby EY, Meltcer S. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertility and Sterility* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2023 Mar 18];91(4 Suppl):1522–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18851846/>
67. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2023 Mar 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_pt.pdf
68. Harlin J. Delivery rates following IVF treatment, using two recombinant FSH preparations for ovarian stimulation. *Human Reproduction* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2023 Mar 19];17(2):304–9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/2/304/568933?login=false>
69. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JA. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2023 Mar 19]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009577.pub3/full>
70. Huang CY, Chen GY, Shieh ML, Li HY. An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high

- responders. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2023 Mar 20];16:18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836459/>
71. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elonva-epar-product-information_pt.pdf
 72. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Human Reproduction* [Internet]. 2017 Jan 30 [cited 2023 Mar 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850777/>
 73. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 25];12(1):17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015269/>
 74. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2023 Mar 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luveris-epar-product-information_pt.pdf
 75. T.E. König, E.E L, Overbeek A, Hendriks ML, S.N. Beutler-Beemsterboer, Walter, et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Human Reproduction* [Internet]. 2013 Jul 9 [cited 2023 Mar 27];28(10):2804–12. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/10/2804/619467?login=false>
 76. Fábregues F, Iraola A, Casals G, Creus M, Carmona F, Balasch J. Evaluation of two doses of recombinant human luteinizing hormone supplementation in down-regulated women of advanced reproductive age undergoing follicular stimulation for IVF: a randomized clinical study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Mar 28];158(1):56–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030121151100217X?via%3Dihub>
 77. Majumdar A, Sachan R, Nandanwar YS, Mayekar RV, Soni N, Banker MR, et al. A Multicenter, Randomized, Equivalence Trial of a New Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Preparation versus Ovitrelle® for Ovulation in Women Undergoing Intrauterine Insemination Following Ovarian Stimulation. *Journal of Human*

- Reproductive Sciences [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 30];12(1):53–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472201/>
78. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [cited 2023 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovitrelle-epar-product-information_pt.pdf
 79. Shao F, Jiang Y, Ding S, Larsson P, Pinton P, Jonker DM. Pharmacokinetics and Safety of Follitropin Delta in Gonadotropin Down-Regulated Healthy Chinese Women. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 1];43(1):37–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9834375/>
 80. Christophe Blockeel, Griesinger G, Rago R, Larsson P, Yip L, Stéphane Rivière, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 Dec 22 [cited 2023 Apr 1];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.992677/full>
 81. Qiao J, Zhang Y, Liang X, Tuong Vinh Ho, Huang HY, Sung Hoon Kim, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Human Reproduction* [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2023 Apr 1];36(9):2452–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373472/?report=reader>
 82. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2019 Jul 3 [cited 2023 Apr 3];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616070/>
 83. Patel AK, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages* [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
 84. Feriante J, Araujo JF. *Physiology, REM Sleep* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531454/>
 85. Colten HR, Altevogt BM. *Sleep Physiology* [Internet]. Nih.gov. National Academies Press (US); 2015 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
 86. Suni E. Stages of sleep: What happens in a sleep cycle [Internet]. Vyas N, editor. Sleep Foundation. 2021 [cited 2023 May 4]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/stages-of-sleep>

87. Sujana Reddy, Sandeep Sharma. Physiology, Circadian Rhythm [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/>
88. Siegel JM. The neurotransmitters of sleep. The Journal of clinical psychiatry [Internet]. 2004 [cited 2023 May 5];65 Suppl 16(Suppl 16):4–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761080/?report=reader>
89. Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and Sleep. Current Neuropharmacology [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 May 7];7(3):238–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769007/>
90. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2023 May 10];13(10):3480. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538349/>
91. Hanson JA, Huecker MR. Sleep Deprivation [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547676/>
92. Suni E, Dimitriu A. Sleep Deprivation: Causes, Symptoms, & Treatment [Internet]. Sleep Foundation. 2022 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/sleep-deprivation>
93. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. Current Neuropharmacology [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2023 May 13];15(3):434–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405617/>
94. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie [Internet]. 2015 Apr [cited 2023 May 19];61(2-3):77–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028377015000545>
95. Baiocchi L, Zhou T, Liangpunsakul S, Ilaria L, Milana M, Meng F, et al. Possible application of melatonin treatment in human diseases of the biliary tract. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 May 20];317(5):G651–60. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00110.2019>
96. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Progress in Neurobiology [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2023 May 20];85(3):335–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008208000348>
97. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Medicine Reviews

- [Internet]. 2017 Aug [cited 2023 May 20];34:10–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079216300545?via%3Dihub>
98. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical drug investigation* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 20];36(3):169–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26692007>
 99. Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazepines [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159>
 100. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* [Internet]. 2021 Aug 21 [cited 2023 May 20];19(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8380214/>
 101. DGS. Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos - Portal das Normas Clínicas [Internet]. normas.dgs.min-saude.pt. 2011 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/tratamento-sintomatico-da-ansiedade-e-insonia-com-benzodiazepinas-e-farmacos-analogos/>
 102. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Mental Health Clinician* [Internet]. 2016 May [cited 2023 May 20];6(3):120–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007645/>
 103. Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C, et al. The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging* [Internet]. 2015 Nov 7 [cited 2023 May 20];32(12):1009–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-015-0322-5>
 104. Fainstein I, Bonetto AJ, Brusco LI, Cardinali DP. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance: a pilot study. *Current Therapeutic Research* [Internet]. 1997 Dec [cited 2023 May 20];58(12):990–1000. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011393X97800665>
 105. Siegrist C, Benedetti C, Orlando A, Beltrán JM, Tuchscher L, Nosedá CMJ, et al. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *Journal of Pineal Research* [Internet]. 2001 Jan [cited 2023 May 20];30(1):34–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-079X.2001.300105.x>

106. Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE, Brusco LI, Vigo DE. Assessing the efficacy of melatonin to curtail benzodiazepine/Z drug abuse. *Pharmacological Research* [Internet]. 2016 Jul [cited 2023 May 20];109:12–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104366181500184X?via%3DiHub#bib0605>
107. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Medicine Reviews* [Internet]. 2015 Aug [cited 2023 May 20];22(1):23–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4400203/>
108. EMA. Circadin [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin#overview-section>
109. EUR-Lex - 32012R0432 - EN - EUR-Lex [Internet]. Europa.eu. 2021 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32012R0432>

Anexos

Anexo 1 - Lista das formações assistidas em contexto de farmácia comunitária

Formação	Entidade	Data	Duração
D'AVEIA no cuidado da pele em todas as fases da vida	D'AVEIA	27/02/2023	3h
Webinar - Ducray “Melascreen o que há de novo”	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	17/04/2023	30min
Webinar A'DERMA - BIOLOGY AC, a resposta natural e biológica para a pele oleosa e de tendência acneica	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	19/04/2023	30min
Formação Caudalie	Caudalie	20/05/2023	30min

Anexo 2 - Panfleto sobre o mecanismo de ação da diosmectite e o tratamento da diarreia aguda, realizado no âmbito da atividade 1 de farmácia comunitária



3 MECANISMOS POSSÍVEIS

- 1. Adsorção de Toxinas, Vírus e Bactérias**
Estrutura apresenta uma ampla área de adsorção e permite a ligação a agentes patogénicos.
- 2. Reforço da Mucosa Intestinal**
Forma ligações com glicoproteínas da mucosa gastrointestinal, alterando as suas características reológicas e físicas, neutralizando, assim, a mucólise instigada por bactérias.
- 3. Ação moduladora na produção de citocinas pró-inflamatórias**
Neutraliza a quebra da mucosa mediada por TNF α , uma citocina inflamatória de elevada importância em diversas doenças digestivas.

COMPOSIÇÃO
Diosmectite - principal componente
Aroma de cacau caramelo
Goma xantana
Ácido cítrico monohidratado
Ácido ascórbico
Sorbato de potássio
Sucralose
Água purificada

POSOLOGIA
2 saquetas na primeira toma, seguida por 1 saqueta após cada dejeção mole, não ultrapassando 6 saquetas por dia.
O tratamento é de duração máxima de 3 dias.





Diarreia aguda

Objetivo: garantir que o indivíduo não desidrata e não descompensa metabolicamente.

Tratamento Não Farmacológico

- Manutenção do aporte de água e eletrólitos:

Soluções de reidratação oral ricas em eletrólitos.

- Evitar:

Alimentos ricos em fibra (vegetais, frutos secos, leguminosas e cereais).

Gorduras.

Leite e derivados (iogurtes, queijos...).

Alimentos ricos em açúcares e bebidas açucaradas.

Tratamento Farmacológico (MNSRM)

OBSTIPANTES

- Loperamida
- Loperamida + Simeticone

ADSORVENTES

- Cavão ativado

ANTIFLATULENTOS

- Floroglucinol + Simeticone
- Loperamida + Simeticone
- Pancreatina + Dimeticone
- Simeticone

Probióticos

- *Lactobacillus Acidophilus*
- *Lactobacillus Casei*
- *Saccharomyces Boulardii*

Anexo 3 - Imagem partilhada nas redes sociais da farmácia da Boa Hora, no âmbito da atividade 3 de farmácia comunitária



Anexo 4 - Power-point apresentado à equipa da farmácia da Boa Hora, no âmbito da formação interna com base no tema 2



MELATONINA: UMA TERAPÊUTICA EFICAZ NO TRATAMENTO DE INSÓNIAS



FLÁVIA MONTEIRO MATOS
FARMÁCIA DA BOA HORA
2023



O SONO



PROCESSO HETEROGÊNEO EM QUE
HÁ UMA DIMINUIÇÃO DE

CONSCIÊNCIA
MOBILIDADE MUSCULAR
METABOLISMO

SONO REM	
SONO	N1
SONO NREM	N2
	N3

N1 -> N2 -> N3 -> REM

O CORPO HUMANO PASSA POR 4 A 6 CICLOS
DE SONO POR NOITE, DURANDO CADA UM, EM
MÉDIA, CERCA DE 90 MINUTOS



ESTÁGIOS DO SONO

N1
Sono leve
1 a 5 minutos
Corpo começa a relaxar
Diminuição da atividade cerebral

N2
Sono mais profundo que N1
Cerca de 25 minutos
Descida de temperatura
Relaxamento dos músculos
Diminuição dos batimentos cardíacos
Paragem do movimento dos olhos
Bruxismo

N3
Sono mais profundo
20-40 minutos
Diminuição do pulso, frequência cardíaca e atividade cerebral
Sonambulismo, enurese noturna e terrores noturnos
Regeneração dos tecidos, construção de músculos e ossos e reforço do sistema imunitário

REM
90 minutos após adormecer
10 minutos (início), podendo atingir 60 minutos (final)
Paralisia dos músculos (exceto dos que controlam o diafragma) e dos olhos
Aumento da atividade cerebral -> pesadelos e sonhos
Aprendizagem, criatividade e memória



RITMOS CIRCADIANOS

Fundamentais na regulação dos diversos processos biológicos consoante o ciclo dia-noite

24 horas

Ciclo Sono-Vigília

- Gerado pelo núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo
- Altera funções fisiológicas importantes para um sono saudável, como a atividade metabólica e a temperatura corporal
- Influenciado pela exposição à luz

Amanhecer -> Ativação do SCN -> Liberação de GABA -> Inibição liberação melatonina

Anoitecer -> Inibição do SCN -> Inibição liberação de GABA -> Liberação melatonina



MOLÉCULAS ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO DO SONO

Ácido gama aminobutírico (GABA)

Células GABAérgicas são mais ativas durante o sono NREM

- **Inibem o sistema colinérgico** do presencéfalo basal, levando à inibição do córtex e, conseqüentemente, à indução do sono
- **Inibem as células histaminérgicas**, localizadas no hipotálamo posterior, responsáveis pela manutenção da vigília

Adenosina (nucléosido endógeno)

- Papel fundamental na atividade de ondas lentas, influenciando extremamente o **estágio N3**
- Vários estudos indicam que um **aumento dos níveis de adenosina** leva a um **aumento do sono**



MOLÉCULAS ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO DO SONO

Melatonina (hormona derivada da serotonina)

- Sintetizada na glândula pineal e a sua liberação é **regulada pela luz**
- Concentrações de melatonina **aumentam no escuro** e diminuem quando há exposição à luz, regulando assim o sono
- Comprimentos de onda mais curtos (**luz azul**) **suprimem** mais a liberação de melatonina



PRIVAÇÃO DO SONO



Dormir menos do que é necessário para o normal funcionamento do organismo

pelo menos 7h nos adultos

AGUDA: diminuição do tempo de sono num curto período de tempo (alguns dias ou menos)

CRÔNICA: diminuição do tempo de sono persistente (três meses ou mais)

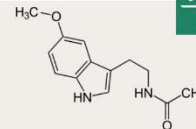
SINTOMAS: SONOLÊNCIA EXCESSIVA, RACIOCÍNIO LENTO, CONCENTRAÇÃO REDUZIDA, IRRITABILIDADE, CANSAÇO EXCESSIVO

Privação do sono $\neq$ Insónias

Indivíduos não têm tempo para dormir o que necessitam

Dificuldade em dormir, apesar de terem tempo suficiente para o fazer

MELATONINA



- Principal hormona secretada pela **glândula pineal**.
- Outras fontes incluem a retina, a pele, as células da medula óssea, os linfócitos e o cerebelo.
- No **trato gastrointestinal** é onde esta hormona se encontra em **maior concentração**, cerca de 400 vezes mais do que na glândula pineal.
- Envolvida na **regulação dos ritmos circadianos**, principalmente os da temperatura e os do sono-vigília, daí a sua relevância no tratamento de insónias.

MELATONINA

SÍNTESE

1. Síntese de melatonina está dependente da disponibilidade de triptofano

2. Hidrólise

3. Descarboxilação

Pinealócito
(célula da glândula pineal)

1. **TRIPTOFANO**

2. Triptofano 5-hidroxilase

5-HIDROXITRIPTOFANO

3. 5-Hidroxitriptofano descarboxilase

SEROTONINA

4. AA-NAT

5. ASMT

MELATONINA

Inicia-se pela ligação de norepinefrina a receptores β_1 adrenérgicos que ativam a adenilato ciclase pineal, levando a um aumento do AMP cíclico (AMPc), culminando na síntese de AA-NAT

4. **Arlalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT)** acetila a serotonina a N-acetilserotonina, sendo a enzima limitante do processo de síntese

5. **Acetilserotonina-O-metiltransferase (ASMT)** metila a N-acetilserotonina formando melatonina





MELATONINA

SECREÇÃO

- A síntese e a liberação de melatonina são reguladas pela luz.



Aumentadas quando não há luz e inibidas quando há luz, sendo este processo controlado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo (SCN)

- Secreção começa após pôr-do-sol (**pico 2h-4h da manhã**)
- Concentrações séricas à noite variam 80-120pg/ml
- Concentrações diurnas variam entre 10 e 20 pg/ml
- Concentrações séricas de melatonina também variam com a idade



Bebês secretam valores muito baixos de melatonina nos primeiros 3 meses de vida



MELATONINA

MECANISMO DE AÇÃO (VÁRIAS VIAS)



Ativação de recetores de membrana específicos

Recetores ML1 (alta afinidade)

- Acoplados à proteína G
- Inibem a adenilato ciclase (inibem síntese de AA-NAT)



Subtipo MT1

Subtipo MT2

(+ afinidade que MT1)

Recetores ML2 (baixa afinidade)

- Também designados recetores MT3
- Quinonas redutases 2 que protegem o corpo de stress oxidativo

OS EFEITOS DA MELATONINA DEPENDEM TANTO DA LOCALIZAÇÃO COMO DO TIPO DE RECETORES



MELATONINA

SEGURANÇA

- Dois estudos, onde foi administrada uma dose oral de 2 mg de melatonina, revelaram que a esta foi segura tratamento de insónias em pessoas com mais de 55 anos.
- Um outro estudo revelou que não houve diferença, a nível da toxicidade, entre indivíduos tratados com 10 mg de melatonina e indivíduos placebo.
- Outro estudo determinou que, após administração de 2 mg de melatonina por via oral, esta não afetou a função psicomotora dos voluntários, contrariamente aos hipnóticos.



Não existem muitas informações acerca do seu efeito quando usada cronicamente.

A melatonina pode interagir com medicamentos ou outras hormonas, causando, possivelmente, tonturas e náuseas.

SENDO ASSIM, É NECESSÁRIO PERCEBER QUAL A DOSE IDEAL A ADMINISTRAR A CADA INDIVÍDUO.



MELATONINA

EFICÁCIA

- Vários estudos realizados, em que se administrou oralmente 2 mg de melatonina, demonstraram melhorias significativas na qualidade do sono dos voluntários. A melatonina **melhorou o estado de alerta matinal, diminuiu o tempo necessário para adormecer e melhorou a qualidade do sono**, quando comparada com o placebo.



MELATONINA

BENZODIAZEPINAS

- Atuam no sistema nervoso central através dos recetores **GABAA** que são **canais de cloreto**, compostos por cinco subunidades.
- A ligação destes fármacos a estes recetores é **alostérica**, ou seja, as benzodiazepinas apenas exercem o seu efeito na presença de GABA.
- Quando ocorre esta ligação, há uma **alteração da conformação** dos recetores com a consequente abertura do canal cloreto. Assim, há uma **hiperpolarização** dos neurónios, resultante da **entrada de iões cloreto**, o que causa uma **depressão do sistema nervoso central**.



REAÇÕES ADVERSAS: DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA, SONOLÊNCIA, NÁUSEAS E DECLÍNIO COGNITIVO

PROBLEMA MAIS ALARMANTE É A SUA **DEPENDÊNCIA** 



MELATONINA

BENZODIAZEPINAS

- Norma nº 055/2011 atualizada a 21/01/2015

"As benzodiazepinas (BZ) e fármacos análogos (ex: zolpidem) têm indicação no tratamento da ansiedade e da insónia quando os sintomas assumem carácter patológico, não devendo ser utilizadas por rotina no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas"

Usados para tratar insónias num **período máximo de 4 semanas**



IMPORTANTE EDUCAR A POPULAÇÃO ACERCA DAS CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO EXCESSIVO DAS BENZODIAZEPINAS 



MELATONINA

MELATONINA VS BENZODIAZEPINAS

- Um estudo realizado com 41 pacientes, onde se administrou oralmente 3 mg de melatonina, revelou que **31%** destes, com insónia e que estavam a ser tratados com benzodiazepinas, **reduziram o seu consumo** em cerca de 50 a 75% das doses iniciais e que **31% cessou totalmente** o seu uso.
- Outro estudo com 20 pacientes, em que foram administrados 3 mg de melatonina durante 6 meses, revelou que **65%** dos pacientes, que tomavam benzodiazepinas, **interrompeu o seu uso** e que **4** pacientes **reduziram a dose** em 25 a 66% da inicial.



É POSSÍVEL PERCEBER A EFICÁCIA DA MELATONINA NA REDUÇÃO DA DEPENDÊNCIA DE BENZODIAZEPINAS NO TRATAMENTO DE INSÓNIAS



MELATONINA

HIGIENE DO SONO - TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Recomendações comportamentais de modo a promover um sono considerado saudável

- **Diminuição do consumo de cafeína**, uma vez que esta substância tem propriedades estimulantes devido ao bloqueio dos recetores de adenosina.
- **Diminuição do consumo de nicotina**, já que propicia o estado de vigília por estimular os neurónios colinérgicos presentes no prosencéfalo basal.
- **Prática de exercício físico regular**, sendo que não deve ser realizada perto da hora de dormir.
- **Evitar o stress**, dado que este pode causar uma excitação cognitiva e fisiológica e, consequentemente, prejudicar o início, bem como, a manutenção do sono.
- **Regular o tempo de sono**, de modo a sincronizar o impulso fisiológico com os ritmos circadianos.



MELATONINA

CIRCADIN®

- Em **junho de 2007** foi aprovada, pela EMA, a primeira formulação de libertação prolongada de melatonina, o **Circadin®**. Esta formulação, com **2 mg de melatonina**, foi aprovada para o tratamento de insónias de curta duração em pacientes com mais de 55 anos.
- A nível de farmácia comunitária, os suplementos alimentares contendo melatonina, apenas podem ter um **teor máximo de 1 mg de melatonina (toma diária)**, tal como está indicado no Regulamento (UE) nº432/2012, de 16 de maio de 2012, sendo necessário prescrição médica para a toma de teores mais elevados de melatonina.



MELATONINA

STRESSIL NOITE®

- **Composição**
 - Valeriana 125mg
 - Camomila 60mg
 - Lúpulo 40mg
 - Passiflora 24mg
 - Melatonina 1mg
- **Modo de tomar**
 - Adultos: tomar 1 **cápsula** 30 minutos antes de deitar
- **Forma de apresentação**
 - Cada embalagem contém 30 Cápsulas



MELATONINA

SERENUM TECNILOR®

- **Composição**
 - Valeriana 240mg
 - Camomila 100mg
 - Lúpulo 50mg
 - Passiflora 50mg
 - Papoila Califórnia 125mg
 - Magnésio 100mg
 - Cálcio 40mg
 - Melatonina 1,9mg
- **Modo de tomar**
 - Adultos: tomar 1 **comprimido** por dia
- **Forma de apresentação**
 - Cada embalagem contém 30 Comprimidos





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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