



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bárbara Ferreira de Oliveira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Bárbara Ferreira de Oliveira



janeiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão
Monitora Farmácia Comunitária: Dr. Gil Barros

Outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia de novembro de 2023

Bárbara Ferreira de Oliveira

Agradecimentos

Após cinco anos de percurso, não poderia olhar em frente e não estar feliz com este percurso. Foram 5 anos de desafios, exigência e de muita alegria que me enriqueceram e me fizeram lutar por todos os meus objetivos e pelo o meu futuro. No entanto, estes anos foram construídos também pelas pessoas que nele estiveram inseridas e que me ajudaram a finalizar esta etapa.

Em primeiro lugar agradecer à minha família, aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós. Foram o meu pilar ao longo de todo o meu percurso académico, nunca deixaram de acreditar e viveram, intensamente, comigo todas as minhas vitórias e amparam-me em todas as minhas derrotas. São a melhor família que podia ter, e aquilo que sou só lhes posso agradecer. Muito obrigada.

Ao meu namorado, que nunca me deixou baixar os braços, que me trazia um doce antes dos exames e me escrevia mensagens de boa sorte em post-its. É um prazer partilhar a vida contigo. Obrigada por estares sempre lá.

Às amigas que a faculdade me deu e que eu sei que serão para sempre: Rita, Sara, Leonor, Beatriz, Margarida, Mónica e Verónica. À minha Inês, a minha vizinha favorita, com quem passei muitos dias a estudar e fomos a companhia uma da outra muito tempo. Foi um prazer passar estes anos a vosso lado.

À minha Maria Inês, que será sempre o melhor que esta vida académica me deu. Começamos juntas desde o primeiro dia, e percorremos todo o percurso juntas. Foi a minha companheira todos os dias. Passamos muito juntas, choramos, rimos, gritamos e até viajamos. Fomos o porto seguro uma da outra, e acredito que será assim pela vida fora. Obrigada por nunca me deixares e nunca ficares mais longe que um telefonema.

Quero também agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por ter sido a minha segunda casa nos últimos anos e me ter ajudado a crescer tanto profissionalmente como pessoalmente.

Por último, à Farmácia Chão Verde por ter acreditado em mim desde o primeiro dia e me ter transmitido todos os ensinamentos para me tornar numa boa profissional.

Dou esta etapa por concluído, mas levo o coração cheio e as memórias de cinco anos felizes, rodeadas das pessoas certas que fizeram tudo isto possível.

Resumo

Para finalizar o meu percurso como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realizei um estágio curricular com a duração de seis meses. Este estágio decorreu na Farmácia Chão Verde, localizada em Rio Tinto e realizou-se no período de Janeiro a Julho, onde tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos e entender as diferentes visões sobre o papel do farmacêutico no quotidiano dos utentes.

O objetivo desta componente final consiste em agrupar o conhecimento obtido ao longo de todo o curso e a aprendizagem requerida durante o estágio onde apliquei todas as competências técnicas e científicas adquiridas num contexto real de um farmacêutico.

Este relatório está dividido em duas partes: a primeira parte que consiste nas atividades desenvolvidas ao longo do estágio e a segunda parte os temas de desenvolvimento.

A Parte 1 é composta por uma curta contextualização das circunstâncias em que realizei o meu estágio, do funcionamento da farmácia, um cronograma das várias tarefas que integrei e as quatro atividades e projetos que desenvolvi ao longo de todo o estágio nomeadamente: a **utilização do selénio no tratamento das doenças da Tireoide; mapa 48h- importância na descoberta de hipertensão; Necessidade acrescida de Vitamina D; a importância da proteção solar.**

Por fim, na parte 2 foram aprofundados dois temas de desenvolvimento: **O combate da insónia com a melatonina; Utilização da Coenzima Q10.**

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	2
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	2
1-Contextualização do estágio curricular	2
2-Cronograma e sua explicação	3
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	6
Atividade 1: Utilização do selénio no tratamento das doenças da Tiróide	6
Atividade 2: Mapa 48h- importância na descoberta de hipertensão	7
Atividade 3: Necessidade acrescida de Vitamina D	8
Atividade 4: Importância da Proteção Solar	9
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	11
Tema 1 – O combate da insónia com a melatonina	11
Introdução	11
Anatomia do sono.....	11
Arquitetura do sono	12
Síntese e regulação da melatonina	15
Alterações na produção de melatonina	17
Funções da melatonina	18
Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	19
Melatonina no tratamento da insónia	20
Conclusão	21
Tema 2 – Utilização da Coenzima Q10	23
Introdução	23
CoQ10 no organismo Humano.....	23
Necessidade diária.....	23
Obtenção	24

Funções	25
Segurança, efeitos adversos, contraindicações e interações	25
Doseamento bioquímico.....	26
Suplementação	26
Deficiência em CoQ10.....	27
Efeito das Estatinas.....	27
Coenzima Q10 na redução da miopatia	28
Coenzima Q10 em doenças neurodegenerativas	29
Doença de Parkinson.....	30
Doença de Alzheimer.....	31
Conclusão	32
Conclusão global	33
Bibliografia	34
Anexos	43

Índice de Figuras

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio Curricular	3
--	---

Índice de Figuras

Figura 1- Resumo dos Resultados de Mapa de 48h	7
Figura 2- Arquitetura do sono	14
Figura 3- Síntese da melatonina	16
Figura 4- Obtenção CoQ10.....	24
Figura 5- Efeito das estatinas	28

Índice de Anexos

Anexo 1- Panfleto sobre os cuidados a ter associados à hipertensão arterial	43
Anexo 2- Flyer: a importância da vitamina D.....	44
Anexo 3- POST sobre a importância do protetor solar.....	45
Anexo 4- PowerPoint referente ao uso da melatonina no tratamento insônia	49
Anexo 5- Certificado Curso Geral Bioderma	56

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

CoQ10– Coenzima Q10

DA- Doença de Alzheimer

DN- Doenças Neurodegenerativas

DP- Doença de Parkinson

GABA- Ácido gama-aminobutírico

NREM- Not Rapid Eye Movement

NSQ- Núcleo Supraquiasmático

PA- Pressão arterial

PAS- Pressão arterial sistólica

REM- Rapid Eye Movement

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Entre janeiro de 2023 e julho de 2023 o meu estágio curricular decorreu na Farmácia Chão Verde, situada em Rio Tinto, onde fui recebida e orientada por toda a equipa da farmácia. A farmácia é constituída por 3 farmacêuticos e 5 técnicos de farmácia, que ao longo de seis meses demonstraram uma enorme disponibilidade em enriquecer os meus conhecimentos enquanto profissional de saúde. Esta farmácia encontra-se em funcionamento todos os dias, sem qualquer exceção, desde das 8h30 às 22h de segunda-feira a sexta-feira e das 9h-22h aos sábados, domingos e feriados, com a exceção de Natal e Ano novo que apenas laboram no período da manhã. Para além do horário mencionado, a farmácia Chão Verde é destacada de 27 em 27 dias como farmácia de serviço, estando desta forma aberta 24h. A farmácia Chão Verde está inserida num grupo de 3 farmácias físicas: Farmácia Chão Verde, Farmácia Central e Farmácia de Baguim, e uma farmácia online denominada a Tua Farmácia. A nível de sistema operativo, foi-me ensinado a trabalhar com o Winphar, sendo este o mesmo utilizado em todas as farmácias do grupo.

Ao longo de todo o estágio curricular, para além da dispensa e aconselhamento de medicamentos e produtos de venda livre, a farmácia apresenta outros serviços disponíveis como a determinação de glicemia, colesterol total e pressão arterial. Para além disso dispõe de um serviço de administração de injetáveis e também da possibilidade da realização de um mapa de 48h. A farmácia dispõe também de serviço de podologista duas a três vezes por mês, serviço de nutrição e ainda tem parceria com a Bebé 4D. Estes serviços são divulgados nas plataformas online da farmácia, assim como as campanhas em vigor e também aconselhamentos farmacêuticos.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular na Farmácia Chão Verde, tive a oportunidade de conhecer o dia a dia do farmacêutico comunitário e vivenciar as suas dinâmicas. Na Tabela 1 estão resumidas as atividades e funções realizadas ao longo destes 6 meses.

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio Curricular

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maiο	Junho	Julho
Receção e validação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo dos prazos de validade e stocks		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição de stocks	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento com supervisão	✓	✓					
Atendimento e aconselhamento ao público			✓	✓	✓	✓	✓
Valormed	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conferência do receituário e faturação			✓	✓	✓	✓	✓
Formações		✓	✓	✓	✓	✓	✓

No primeiro dia de estágio, após a apresentação da equipa e da farmácia, comecei o exercício das minhas funções. O meu estágio foi dividido em duas partes: o BackOffice e o atendimento ao público.

Inicialmente de forma a ambientar-me com o sítio dos produtos da farmácia e ao sistema informático, comecei com as atividades relacionadas com o BackOffice, como a receção e verificação de encomendas, arrumação e reposição dos produtos segundo o modelo “First-Expired, First-Out” (FEFO), que tem como objetivo dar prioridade à venda dos produtos com menor prazo de validade. Além disso, também estive responsável pela organização de lineares e gôndolas, o que me fez conhecer todos os medicamentos existentes na farmácia. Todas estas tarefas foram iniciadas com supervisão, e posteriormente passaram a ser realizadas de forma autónoma.

O atendimento foi iniciado paralelamente com o BackOffice, onde numa fase inicial, passava pela observação do atendimento feito pelos membros da farmácia, onde me foi explicado o funcionamento do sistema Winphar, processamento de receitas eletrônicas e manuais e preenchimento de formulários para a dispensa dos medicamentos psicotrópicos. Explicaram-me também o funcionamento das reservas pagas e não pagas, e o local das mesmas. Com o passar do tempo, comecei a realizar o atendimento com supervisão e no mês de março iniciei o atendimento de forma autónoma, estando toda a equipa disponível para me ajudar em caso de surgir alguma dúvida. Nesta fase, consegui pôr em prática tudo o que aprendi em contexto de faculdade e também o que tinha aprendido nos primeiros meses de estágio.

No mês de fevereiro estive presente no Curso Geral da Bioderma (Anexo 5), no Hotel AC Porto. Para além desta formação, ao longo de todo o estágio tive diversas formações como, por exemplo, suplementos alimentares BioActivo®, nomeadamente Coenzima Q10 e Selênio, Allergodil, gama Aboca, produtos Brill Pharma a nível de problemas oculares, Duphalac e ,ainda, presencialmente nos escritórios da Pierre Fabre, toda a gama da Ducray.

Desde o início do meu estágio, realizei a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como a medição da pressão arterial, glicemia e colesterol total. Para além disso, explicaram-me o procedimento da colocação do MAPA 48h, tema que

aprofundi na Atividade 2. Também realizei testes COVID-19 quando solicitados, sendo a maioria utilizados para viagem.

Por fim, pude também visualizar a administração de injetáveis a alguns doentes por parte dos farmacêuticos.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização do selênio no tratamento das doenças da Tiróide

A doença autoimune da tiroide têm uma elevada prevalência populacional, principalmente no sexo feminino, e manifestam-se maioritariamente como Doença de Graves e Tiroidite de Hashimoto. Estas doenças são provocadas por uma disfunção imunológica em que os linfócitos T são ativados e os linfócitos B produzem um elevado número de anticorpos contra os antígenos da tiroide, levando consequentemente a distúrbios da tiroide. Enquanto que a Tiroidite de Hashimoto é uma doença característica de hipotireoidismo, onde ocorre a destruição das células da tiroide, na Doença de Graves ocorre um aumento da produção de hormonas da tiroide, associada ao hipertireoidismo. Os sintomas mais associados a esta doença são a alteração do peso, excesso de cansaço, maior sensibilidade, obstipação e dores musculares. (1,2,14)

No âmbito da farmácia comunitária participei numa formação que relaciona a utilização de selênio como coadjuvante nas doenças da tiroide, dando a conhecer outro micronutriente e a sua importância na tiroide. Apesar do elevado número de suplementos com selênio na farmácia, é de ressaltar a importância de o selênio existir na forma orgânica e não inorgânica como sucede na maioria dos suplementos alimentares. Deste modo, achei interessante perceber como funciona este binómio.

O selênio é um oligoelemento que atua diretamente no metabolismo das hormonas da tiroide. O bom funcionamento da tiroide está relacionado, assim, com os níveis de selênio presentes no organismo, tal como do iodo, pelo que uma má ingestão deste elemento vai levar a um aumento do risco associado a doenças da tiroide. Este micronutriente relaciona-se com várias enzimas antioxidantes, como é o caso da glutathione peroxidase. Esta enzima tem como papel a proteção da glândula tiroideia contra as espécies reativas de oxigênio. Para além disso, o selênio auxilia na conversão de T4 em T3, uma vez que a enzima conversora denominada deiodinase requer selênio para funcionar corretamente. (1,3)

Ao explorar a literatura encontrei vários estudos que relacionam a regulação das hormonas tiroideias com a suplementação em selênio. Porém, ainda existe muitas dúvidas entre este binómio e na sua eficácia clínica devido à diversidade

das conclusões dos estudos existentes. Deste modo, de forma a clarificar a relação em questão decidi focar-me em duas meta-análises. Estas sugerem que este oligoelemento tem a capacidade de reduzir os níveis da triiodotironina e tiroxina e de anticorpos antiperoxidase no sangue, levando a uma melhoria da condição do paciente. Existem, porém, alguns fatores como a heterogeneidade, as pequenas amostragens e a avaliação de várias doenças, que podem encobrir alguns efeitos específicos. (3,14)

Assim, podemos concluir que os resultados desta interação são promissores, no entanto é ainda necessário um estudo mais aprofundado de forma a comprovar com uma maior precisão os benefícios desta suplementação para as doenças autoimunes da tiroide. (3,14)

Atividade 2: Mapa 48h- importância na descoberta de hipertensão

Devido ao elevado número de pedidos de colocação de Mapa 48h por parte dos utentes da farmácia e a importância da pressão arterial na vida das pessoas, decidi fazer um folheto informativo para disponibilizar a todos os utentes de forma a sensibilizá-los mais sobre a relevância deste tema (Anexo 1), permitindo uma melhor compreensão.

No MAPA de 48h o principal objetivo é medir a pressão arterial no estado de vigília e no sono num período de 2 dias consecutivos em intervalos de 1h. Esta técnica vai permitir o verdadeiro diagnóstico da hipertensão, uma vez que por vezes esta pode ser mascarada nas restantes medições.

Passado os 2 dias é entregue um relatório ao utente, onde se encontra o resumo dos resultados essenciais para a classificação da PA, como é retratado na imagem 1. (4)

Resumo dos resultados da MAPA de 48 h

Parâmetro	Valor obtido	Classificação
PAS/PAD médias (mmHg) durante a vigília	142.5/59.8	PA elevada no período de vigília
PAS/PAD médias (mmHg) durante o sono	134.6/55.4	PA elevada no período do sono
Queda relativa da PAS durante o sono (%)	5.6	Padrão tensional não <i>dipper</i>
Probabilidade calculada de evento cardiovascular em 5 anos (%)	11.2	

Figura 1- Resumo dos Resultados de Mapa de 48h

O diagnóstico de hipertensão é feito a partir da média dos valores da pressão arterial do sono e a queda relativa da pressão arterial média da vigília para o sono. Os valores da PAS média do sono deve ser inferior a 120mmHg no sexo masculino e 110 mmHg no sexo feminino.

As doenças cardiovasculares são as maiores consequências da hipertensão arterial sistêmica, sendo esta considerada um dos fatores de risco fundamentais para a morbidade e mortalidade.

A hipertensão pode ser provocada por fatores ambientais e fisiopatológicos, assim como a predisposição genética.

O controlo da hipertensão é feito maioritariamente pela terapia farmacológica, onde são usados na primeira linha, medicamentos anti-hipertensores como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio, os diuréticos tiazídicos e os bloqueadores da angiotensina II.

No entanto, associado à toma dos anti-hipertensores alterações no estilo de vida também são necessárias, como a prática da atividade física e uma alimentação equilibrada. (5)

Assim, com esta atividade, percebi a importância do MAPA 48h no diagnóstico da hipertensão e a importância do farmacêutico na ajuda e aconselhamento das medidas a adotar para o utente ter um estilo de vida mais saudável e nas possíveis doenças de risco associadas à PAS.

Atividade 3: Necessidade acrescida de Vitamina D

A importância da vitamina D tem-se sentido como contributo mais relevante para a melhor qualidade de vida da população e na prevenção de doenças. Inicialmente, descobriu-se que a presença desta vitamina permitia a prevenção do raquitismo e da osteoporose. No entanto, mais recentemente tem sido demonstrado que existe uma grande associação à prevenção de distúrbios metabólicos e imunológicos, devido ao recetor da vitamina D presente em diversas células humanas. Este recetor tem diversas funções a nível das células como o crescimento, diferenciação e apoptose. (6)

A forma mais abundante de vitamina D no nosso organismo é colecalciferol, também denominado como Vitamina D3. (6,7) Esta vitamina é sintetizada

maioritariamente a partir da exposição à radiação UVB, porém também pode ser produzida, em menor quantidade, a partir de alguns alimentos, como peixes gordos.

A vitamina D, numa fase inicial é remetida a doenças ósseas, a verdade é que uma deficiência nesta vitamina está associada a um maior risco de osteoporose e a quedas e fraturas. Apesar das fontes dietéticas, anteriormente mencionadas, e da exposição solar, acaba por ser necessário recorrer à suplementação com vitamina D. Uma meta-análise que comprovou que a combinação de vitamina D e cálcio permite uma redução de fraturas e quedas e consequentemente da mortalidade.

Existe um conjunto de riscos associados à deficiência de vitamina D durante a gravidez como a pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, nascimentos de bebés pequenos para a idade gestacional e osso fetal comprometido, deste modo, apesar desta suplementação não se encontrar nos cuidados pré-natais pode ser importante para prevenir possíveis patologias e complicações.

A vitamina D também pode ser relacionada com problemas do sistema imunitário, devido ao elevado número de recetores desta vitamina nas células apresentadores de antígenos, tendo por isso uma relação direta com a imunidade adaptativa e inata. Estudos demonstram que a suplementação diminui o risco de doenças respiratórias graves, risco de desenvolver asma e dermatite atópica. (8,13)

Para além destas doenças a vitamina D também é usada em suplementos alimentares para problemas cognitivos e doenças crônicas, como ansiedade, depressão, hipertensão e problemas cardiovasculares. (8,13)

Ao longo do meu estágio curricular foram-me solicitados diversos suplementos com vitamina D em diversas patologias, levando-me a interessar pela importância da suplementação com esta vitamina e em que patologias faria sentido ser utilizada. Deste modo achei importante dar a conhecer aos restantes utentes, através da criação de um flyer, o papel da vitamina D no nosso organismo (Anexo 2).

Atividade 4: Importância da Proteção Solar

A consciencialização para o uso de protetor solar é cada vez mais um assunto falado em farmácia comunitária e onde tentamos passar aos nossos

utentes a importância de a utilizar todo o ano, mas a “obrigatoriedade” no verão. Posto isso, achei importante fazer um POST nas redes sociais com sugestões de protetores solares para os diferentes tipos de pele e informação, de forma a explicar as vantagens da utilização dos mesmos (Anexo 3).

A nossa pele durante todo o ano está sujeita a radiação UV, que tem capacidade de penetrar e alterar a estrutura das nossas células da pele. A radiação UV é subdividida em UVA, UVB e UVC. A radiação UVA é a radiação mais forte e abundante que existe nos dias de sol e penetra além da camada superior da pele, o que pode desencadear o desenvolvimento de cancro da pele. Os UVB são os raios solares que existem todo ano e apesar de atingirem com menor intensidade a pele humana podem também desencadear problemas de pele e até mesmo cancro. Os raios UVC são absorvidos pela atmosfera, por isso, não apresentam risco para o Homem. (9)

Para além da possibilidade de desenvolvimento de cancro da pele, a luz solar leva a um envelhecimento precoce da pele, queratose actínica (alterações pré-cancerígenas) e até problemas no sistema imunológico. (10,11).

A forma de cancro da pele mais grave é o melanoma e é dos tipos de cancro mais comuns entre os 15 e os 29 anos. Este tipo de cancro é desencadeado, na maioria, pelas queimaduras solares ao longo da infância e adolescência, sendo, no entanto, a predisposição genética e o sistema imunológico fatores importantes para o aparecimento do melanoma. (12)

O uso de proteção solar vai permitir a redução do risco do aparecimento deste tipo de doenças, pois vai proteger a nossa pele contra os raios UV, evitando as queimaduras solares, o envelhecimento precoce e o diminuindo o risco de formação de melanomas. (12)

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O combate da insónia com a melatonina

Introdução

Dormir é fundamental e essencial para o ser humano, no entanto, cada vez mais existem menos pessoas a fazê-lo o tempo necessário. Estudos demonstram que 46% da população portuguesa com uma idade igual ou superior a 25 anos o tempo de sono é inferior a 6h diárias, 21% relata que demora mais de 30 minutos a adormecer e 32% afirma não ter um bom sono. (16)

O sono é considerado um estado de consciência onde ocorre um repouso fisiológico, periódico e reversível, no qual existe um abrandamento das funções fisiológicas e uma diminuição da sensibilidade. (15)

Estamos perante uma sociedade em que existe, cada vez mais, uma maior privação de sono. Esta patologia pode provocar problemas tanto a curto como a longo prazo no dia a dia, levando a adversidades cognitivas, sociais e psicológicas. A insónia tem um forte impacto na aprendizagem, na memória, no humor, no metabolismo, nas respostas imunológicas, nos processos digestivos e noutras funções fisiológicas. Cada vez mais, não ter um sono apropriado é um fator de risco para vir a desenvolver diversas patologias como ansiedade, depressão, doenças cardíacas, diabetes e obesidade. (17,18)

Este tema foi a base de uma apresentação à equipa da Farmácia Chão Verde, sendo discutido e debatido por toda a equipa. A farmácia apresenta uma vasta gama de produtos disponíveis com a presença de melatonina. Este tema despertou-me interesse devido às queixas dos utentes com problemas de insónia em diferentes idades. (Anexo 4)

Anatomia do sono

O cérebro é o órgão mais complexo do nosso organismo e é composto por um conjunto de estruturas que se relacionam com o sono, como o hipotálamo, o tronco cerebral e o tálamo.

O hipotálamo é uma estrutura que é constituída por um conjunto de células nervosas que funcionam como centros de controlo que afetam o sono e a vigília. Dentro do hipotálamo encontra-se o núcleo supraquiasmático (NSQ), que tem a capacidade de receber informação sobre a luminosidade externa proveniente da retina e combina os ritmos circadianos com o ciclo claro-escuro. (19,20)

A capacidade de despertar e dormir é controlada pela comunicação entre o tronco cerebral e o hipotálamo. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é produzido no interior do hipotálamo e do tronco cerebral e atua de forma a diminuir a atividade dos centros de excitação presentes nestas duas estruturas. Além disso, o tronco cerebral também é a estrutura que nos impede de representar os nossos sonhos, uma vez que é ele que envia os sinais necessários para relaxarmos os músculos fundamentais à postura corporal e ao movimento dos membros. (19,21)

O tálamo enquanto sonhamos é ativo no sono REM (Rapid Eye Movement). (19,22) A glândula pineal tem como função receber os estímulos do NSQ e aumentar a produção de melatonina, provocando a indução do sono. A adenosina reforça a necessidade do nosso corpo de dormir, e é libertada pelo prosencéfalo basal. Por outro lado, a amígdala relaciona-se com a capacidade de processar emoções e está cada vez mais ativa durante o sono REM. (19, 26)

Arquitetura do sono

A denominação da divisão do sono em diferentes fases e ciclos é a arquitetura do sono. O sono está dividido em 5 fases: vigília, N1, N2, N3 e sono REM. Cada uma destas fases tem a sua função e as suas próprias características. (27)

O nosso sono ocorre maioritariamente (75%) na fase NREM (Not Rapid Eye Movement) que é constituída pela fase N1 a N3. Ao longo destas fases e à medida que o sono progride torna-se mais difícil acordar uma pessoa. No entanto, a maior parte do tempo do sono é gasto na fase N2. (28, 29)

As noites de sono são constituídas por 4 a 5 ciclos de sono, onde as fases evoluem na seguinte ordem: N1, N2, N3, N2 e REM. Cada ciclo deve demorar entre 90 a 110 minutos. No entanto, à medida que ocorre o avançar da noite os períodos

na fase REM aumentam e há uma diminuição na NREM, uma vez que o sono deixa de ser tão profundo. (27)

A fase N1 é considerada a primeira fase do sono que representa cerca de 5% do sono e tem uma duração entre 1 a 5 minutos. A primeira fase é considerada a fase onde o sono se encontra mais leve e por isso mais propício a acordar. Nesta fase, o cérebro ainda está a transitar entre o estado desperto e a dormir. Apesar das atividades cerebrais e corporais nesta fase começarem a diminuir, o corpo ainda não se encontra totalmente relaxado e ainda existe o predomínio das ondas beta. No estado de vigília, as ondas beta são as ondas cerebrais predominantes. (27) À medida que aumenta a sonolência estas ondas são substituídas pelas ondas alfa, que são as ondas predominantes no estado do sono. (27, 29)

Na fase seguinte (N2) já estamos perante um sono mais profundo, onde ocorre uma diminuição da frequência cardíaca e da respiração, redução da temperatura corporal e um relaxamento muscular. A fase N2 corresponde a cerca de 45% de todo o sono, e tem uma duração de 25 minutos no primeiro ciclo, e aumenta nos restantes ciclos. Nesta fase existe o aparecimento dos fusos de sono, que têm um papel na preservação da memória e dos complexos K, ou ambos. Aos complexos K estão associadas as ondas delta, que têm uma duração de 1 segundo, sendo por isso consideradas as ondas mais longas de todas as ondas cerebrais. (27,29)

A fase N3 é onde ocorre o sono profundo, na qual existe a predominância das ondas delta/lentas. Nesta fase, dificilmente alguém irá acordar devido a ruídos ou a estímulos externos, porém caso o aconteça a pessoa poderá ficar até com 1h de atividade cerebral danificada. A fase delta dura entre 20-40 minutos, e é nesta fase que ocorre a regeneração do corpo, a reparação dos tecidos e onde se fortalece o sistema imunológico. Com o envelhecimento, ocorre uma redução do tempo que se passa na fase N3 e aumenta o tempo da N2. (27, 29, 30)

Por norma, 90 minutos após adormecer o sono entra na fase REM, e é repetido várias vezes ao longo da noite sendo cada vez maior a permanência nesta fase (inicialmente tem a duração de 10min e depois poderá chegar à 1h). (27) As ondas predominantes nesta fase são as ondas beta, logo existe uma atividade cerebral mais vigorosa, permitindo a existência de sonhos mais realistas. (31, 32)

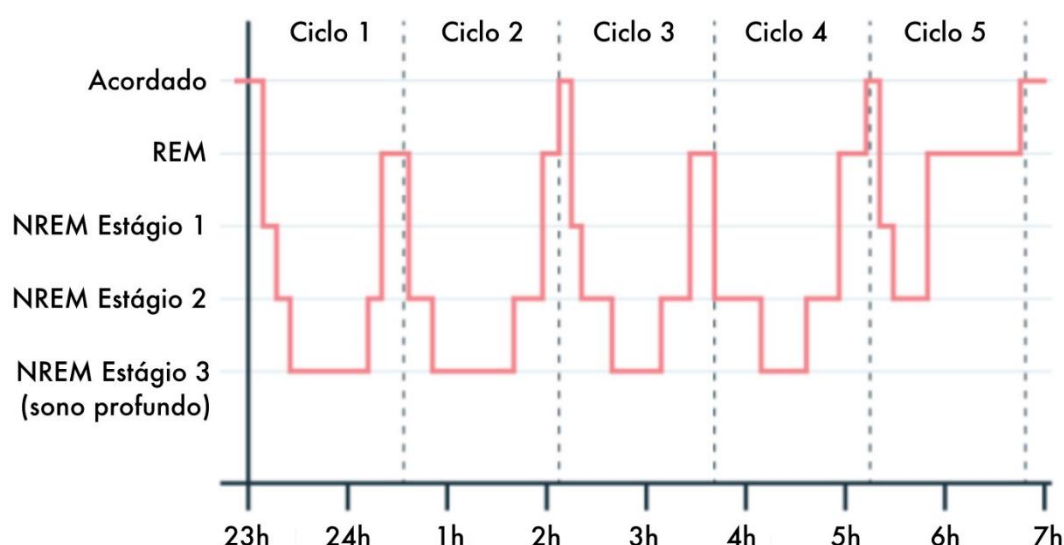


Figura 2- Arquitetura do sono

Distúrbios do Sono

O sono está classificado em 7 categorias segundo a classificação Internacional de distúrbios de sono: os distúrbios da insônia; os distúrbios centrais de hipersonolência; os distúrbios respiratórios relacionados com o sono; os distúrbios do movimento relacionados com o sono; os distúrbios do ritmo circadiano sono-vigília; parassônias; e outros distúrbios do sono. (35)

Estes tipos de distúrbios fazem parte de um grupo de condições onde o ser humano não consegue ter um sono adequado, seja ele devido à duração ou qualidade, o qual afeta o seu quotidiano. (33,34)

A insônia é a incapacidade de iniciar e/ou manter o sono, e é cada vez mais uma condição clínica mais comum. A insônia pode ser considerada crônica, em casos onde os sintomas prevalecem por mais de 3 meses. (36)

A hipersonolência é descrita como uma sonolência diurna patológica, havendo uma necessidade abrupta de dormir ou episódios de sono diurno. Existem oito distúrbios associados a esta patologia: narcolepsia tipo 1, narcolepsia tipo 2, síndrome de Kleine-Levin, hipersônia idiopática, hipersônias associadas a um transtorno psiquiátrico, hipersônia devido a um medicamento ou substância, hipersônia devido a um distúrbio médico e síndrome do sono insuficiente. (37)

Os distúrbios respiratórios do sono fazem parte de um aglomerado de condições que se podem relacionar com modificações na qualidade do sono, na estrutura do sono e nas trocas gasosas do mesmo. Este tipo de distúrbio inclui a apneia central, a apneia obstrutiva e a hipoventilação associada ao sono. (39,40)

Os distúrbios do movimento são movimentos involuntários, simples e estereotipados. As condições clínicas associadas a esta patologia são diversas, como é o caso da síndrome das pernas inquietas, câibras relacionadas com o sono, bruxismo e distúrbios do movimento periódico. (41)

Por último, as parassónias são despertares específicos do sono, como é o caso do sonambulismo, paralisia do sono, terrores noturnos. Este tipo de distúrbio é mais comum em crianças. (42)

Os distúrbios do sono devem ser tratados, uma vez que condicionam tanto a saúde mental como a saúde física. Deste modo, é necessário um diagnóstico e tratamento correto. O mais comum para este tipo de distúrbios são as alterações dos hábitos noturnos, psicoterapia e medicamentos. A maioria dos medicamentos acaba por causar dependência e é necessária prescrição médica, ao contrário da melatonina. Deste modo, a melatonina pode ser utilizada nestas patologias, não causando a dependência da mesma. (41)

Síntese e regulação da melatonina

A melatonina é uma indolamina que tem como função principal a indução do sono, uma vez que é a hormona mais importante envolvida na regulação entre o sono e a vigília. (34, 43)

Apesar de antigamente se pensar que esta hormona era exclusivamente sintetizada pela glândula pineal (glândula endócrina), atualmente é conhecido que a produção desta hormona é feita por um conjunto de órgãos e tecidos não endócrinos, como é o caso da medula óssea, a pele, o cerebelo, a retina, a glândula de Harder, o sistema imunológico e pelas células produtoras de serotonina. A nível da concentração de melatonina, a produção desta hormona pela glândula pineal não ultrapassa 1 $\mu\text{mol/L}$, enquanto que a concentração pela produção dos restantes órgãos é entre os 0,7 e os 30 $\mu\text{mol/L}$. (44,46)

Esta hormona tanto pode ser sintetizada pelo nosso organismo, como pode ser ingerida, o que acaba por ser a razão principal de se poder utilizar esta hormona para distúrbios do sono. Esta hormona é sempre produzida de noite, logo a sua síntese, a quantidade produzida e o tempo de produção está diretamente relacionada com a duração da noite. (45)

Sendo a melatonina uma indolamina, é sintetizada unicamente a partir de um único aminoácido, o triptofano. (47, 48) A síntese da melatonina é compreendida em 4 etapas. Na fase inicial, o triptofano é transportado para o interior do pinealócito, onde é hidroxilado a partir da enzima triptofano-5-hidroxilase e passa a 5-hidroxitriptofano. De seguida, é descarboxilado a partir da enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase e transforma-se em serotonina. A serotonina é acetilada pela arialquilamina-N-acetiltransferase, a N-acetilserotonina. Por último, a N-acetilserotonina sofre metilação para enzima acetilserotonina-O-metiltransferase e origina a melatonina. (34, 49)

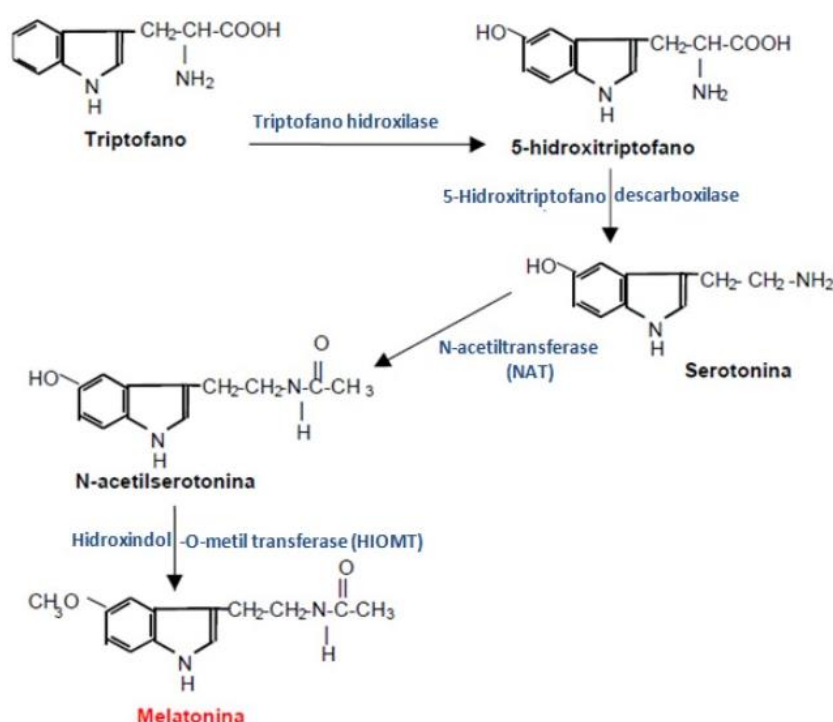


Figura 3-Síntese da melatonina

O metabolismo da melatonina é principalmente no fígado, e o seu metabólito predominante encontra-se maioritariamente no sangue e na urina. No entanto, após a sua síntese a melatonina é libertada tanto na corrente sanguínea e

posteriormente distribuída a todos os fluidos corporais como a urina, a saliva, sêmen, leite materno, leite amniótico e folículos antrais. No cérebro, esta hormona é oxidada e desmetilada e posteriormente excretada na urina. (44, 50)

Alterações na produção de melatonina

Como dito anteriormente, a produção de melatonina começa com o início do anoitecer (entre as 20h-22h), e dura entre 0-3 horas, independentemente da fase do sono. Após este tempo, a sua produção começa a decrescer gradualmente, e atinge valores baixos ao longo do dia. Durante a noite a concentração de melatonina está entre 100-200 pg/mL e de 10-30 pg/mL. Para além do anoitecer, a temperatura corporal também afeta a produção da hormona, uma vez que quanto menor a nossa temperatura maior será a produção de melatonina. (44, 51)

Durante a nossa vida, os valores de melatonina oscilam, sendo a idade o fator que desempenha um papel mais importante na sua secreção. (50) A melatonina começa a sua síntese entre os 3-4 meses de idade, e atinge o seu pico entre os 8-10 anos. Na adolescência, os níveis de melatonina decaem significativamente, e após os 40 anos ocorre uma redução progressiva. Aos 70 anos, apenas apresentamos 10% da concentração de melatonina que conseguimos atingir na puberdade. Esta diferença de produção é justificada pela calcificação da glândula pineal, que ocorre com o envelhecimento. (34, 52)

No entanto, cada vez mais existe um maior número de queixas de insónia na adolescência e por vezes até mais cedo. Como descrito, a exposição à luz afeta a síntese de melatonina. (44) A exposição à luz azul de baixa intensidade antes de dormir é a principal causa da diminuição do ciclo e da qualidade do sono. O humano tem melanopsina, que corresponde a um fotorreceptor sensível a este tipo de luz na retina, que é projetada para o relógio biológico central e onde há o ajuste dos ritmos circadianos. Uma vez que hoje em dia cada vez mais existe o hábito de estarmos expostos a este tipo de luz há cada vez mais uma dificuldade em ter um ciclo de sono regulado. (54)

Funções da melatonina

A melatonina, para além de ser um indutor de sono ao anoitecer tem outras funções como a diminuição da temperatura corporal (facilita o sono), sendo então considerada uma hormona termorreguladora. Como dito anteriormente, os níveis de melatonina decrescem na adolescência, deste modo a hormona acaba por estar envolvida na maturação sexual. (44)

A melatonina apresenta também um papel importante na proteção celular, tendo por isso funções antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumorais e imunoestimulantes. (57, 58)

Sendo considerada uma molécula multitarefa, e atuando tanto direta como indiretamente, a melatonina neutraliza as espécies reativas de oxigênio com efeitos tóxicos, tendo assim um papel antioxidante. Para além disso, ativa as enzimas antioxidantes endógenas e inibe as pró-oxidantes, acabando por aumentar a eficiência de outros antioxidantes e impedir que as mitocôndrias sofram stress oxidativo. (59)

Por outro lado, a nível anti-inflamatório estudos em animais demonstraram que se administrarmos melatonina exogenamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias diminui e aumenta os níveis séricos de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, a melatonina consegue reduzir a expressão da COX e da óxido nítrico-sintetase induzida. (44)

A nível da sua função antitumoral, a melatonina foi estudada em diversos cancros como o da mama, colorretal, estômago, ovários, próstata, pulmonar e oral. Esta hormona induz a apoptose, inibe a angiogênese, modula o sistema imunológico e previne o aparecimento de metástases. Estudos sugerem a administração de melatonina concomitantemente com a quimioterapia, tendo melhores resultados no tratamento. (60)

Uma vez que a melatonina estimula a atividade de linfócitos e antagoniza os efeitos imunossupressores do cortisol, é também considerado um imunoestimulador. (44)

Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A absorção da melatonina é feita seguindo uma cinética de ordem 1, ou dependente da concentração. Deste modo, doses mais elevadas de melatonina resultam em concentrações plasmáticas mais elevadas. Após administração atinge a sua concentração máxima após 40 minutos, sendo então rapidamente absorvida. Contudo, quando administrada com alimentos ocorre um atraso desta absorção. (34, 44)

A melatonina apresenta uma reduzida biodisponibilidade que é justificada pelo efeito de primeira passagem que sofre no fígado. Posteriormente é excretada na urina a qual reflete as concentrações plasmáticas de melatonina. (34, 84)

A formulação oral vai também influenciar a sua farmacocinética. Caso seja formulação de libertação imediata o tempo de semivida é mais curto (45-65 min) enquanto que numa formulação de libertação prolongada o tempo de semivida será entre 3-4h, levando a um atraso nas concentrações máximas de melatonina. Deste modo, a formulação de libertação imediata é mais apropriada para a indução do sono e a de libertação prolongada para manter o mesmo. (34, 84)

As propriedades da melatonina podem ser influenciadas por diversos fatores externos, como é o caso do tabaco, que é um indutor da CYP1A2 diminui a sua biodisponibilidade. Por outro lado, a cafeína, pílulas anticoncecionais e alguns antibióticos são inibidores das CYP1A2 provocando um aumento dos níveis de melatonina. (44. 62)

Relativamente à farmacodinâmica, esta hormona liga-se a dois recetores de membrana (MT1 e MT2), ligados à proteína G. Estes recetores estão localizados no hipotálamo (tecido central) e em tecidos periféricos. Estudos relacionam a ativação destes dois recetores com o efeito de indução de sono e da regulação do ciclo sono-vigília provocado pela melatonina. (50, 62, 63)

Melatonina no tratamento da insónia

- **Em crianças e adolescentes**

Um dos distúrbios do sono com maior incidência em crianças e adolescentes é a insónia, principalmente em adolescente e do sexo feminino. (64, 65)

A adoção da higiene do sono, tratamento psicológico, ou medidas ambientais e dietéticas fazem parte da terapia cognitivo-comportamental para a insónia, a qual é a primeira escolha para o tratamento deste tipo de distúrbio. (66) No entanto, nem sempre é suficiente e é necessário adicionar um tratamento farmacológico, como é o da melatonina.

A melatonina é o fármaco de primeira escolha e a dose recomendada é de 1-3 mg/noite em lactantes e crianças até os 4 anos, 2,5-5 mg entre os 4 e os 12 anos e 1-5 mg entre os 12 e os 18 anos. (67, 44) A melatonina em crianças e adolescentes é usada na fórmula de libertação imediata, não havendo estudos de utilização na fórmula de libertação prolongada. Como todos os tratamentos, a inserção da melatonina deve ser feita de forma gradual. Esta hormona deve ser administrada no mínimo 30 minutos antes da hora de dormir. (44)

Por vezes, a insónia é confundida com a síndrome do atraso das fases do sono, que é muito comum na adolescência. (68, 69). Esta síndrome é caracterizada por um atraso na síntese endógena de melatonina provocando dificuldades em adormecer e acordar pela manhã. Neste caso, a melatonina deve ser administrada numa dose mínima de 1 mg 3-5 horas antes da hora de dormir. (44, 68)

- **Em adultos (> 18 anos de idade)**

Tal como nas crianças a primeira linha de tratamento de insónia nos adultos devem ser medidas não farmacológicas como terapia cognitivo-comportamental para a insónia. Segundo as diretrizes de prática clínica, o uso de fármacos só deve ser utilizado em casos agudos ou em combinação com medidas não farmacológicas. (70)

Ao contrário das crianças e adolescentes, as formulações de libertação prolongada já foram testadas, no entanto as formulações de libertação modificada têm vindo a demonstrar-se mais eficazes. (71, 72)

No entanto, as meta-análises não demonstram dados congruentes sobre a eficácia da melatonina na insónia. (44) Revisões sistemáticas e meta-análises no tratamento da insónia primária apenas demonstram a eficácia da melatonina no tempo total de sono e na capacidade de adormecer em adolescentes e crianças. Referente aos adultos, a capacidade de adormecer e a melhoria do sono foram reduzidos. (73)

Os estudos realizados sobre os efeitos adversos demonstram a sua segurança, no entanto após 16 semanas de uso há uma diminuição da sua eficácia e segurança. (84)

- **Em idosos**

Como referido, a produção de melatonina nos idosos é muito reduzida sendo por isso os distúrbios do sono muito presentes nesta faixa etária, como é o caso da insónia. Os idosos são um grupo particularmente vulnerável, devido ao aumento da gordura corporal e à redução total de água e das proteínas plasmáticas, levando a que o tempo de semivida dos fármacos seja maior, havendo consequentemente um maior risco de reações adversas. Deste modo, o uso de medidas não farmacológicas deve ser a primeira linha de tratamento. (72, 74)

A melatonina de libertação prolongada e a doxepina são os fármacos escolhidos para a manutenção do sono, insónia mista e despertar precoce. O uso de melatonina em formulação de libertação imediata é recomendado para o início do sono. (72)

Na Europa, em doentes com idade igual ou superior a 55 anos foi aprovado o uso de melatonina na dose de 2 mg, em tratamentos de curto prazo. (74, 75)

Conclusão

A melatonina é uma molécula produzida endogenamente sintetizada a partir do triptofano. Numa fase inicial, acreditava-se que era produzida exclusivamente pela glândula pineal, no entanto é também produzida por outras e tecidos. A luz inibe a sua produção, uma vez que o NSQ do hipotálamo se conecta à glândula pineal e regula a sua síntese que é condicionada pelo ciclo claro-escuro.

Para além de indutor do sono a melatonina apresenta funções distintas como o seu papel como uma hormona antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e imunoestimulante.

Tanto pode ser administrada como em formulação de libertação imediata como em formulações de libertação prolongada, tendo a primeira uma resposta mais imediata sendo por isso considerada mais útil na manutenção do sono.

Esta hormona tem a capacidade de regular o ciclo sono-vigília, sendo por isso utilizada em problemas de insónia e em outros distúrbios do sono. Desta forma, será utilizada uma abordagem mais natural, nomeadamente para a população idosa onde há um défice de melatonina.

É possível associar a melatonina a terapias não farmacológicas. Estudos demonstram que o uso de melatonina tanto pode ser benéfica para a insónia primária como a comorbida, em particular em indivíduos acima dos 55 anos. Além disso, o seu uso é também vantajoso para os restantes distúrbios do sono, como a síndrome avançada do sono, síndrome de sono-vigília.

Para concluir, a melatonina, ao contrário do que esperado, não é um suplemento alimentar, mas sim um agente farmacológico, sendo que por isso o seu aconselhamento tem de ser cauteloso e sempre na dose mínima de forma a garantir a sua segurança.

Tema 2 – Utilização da Coenzima Q10

Introdução

A coenzima Q10 (CoQ10) é produzida endogenamente a partir da tirosina que resulta da conjugação de uma molécula de 1,4 benzoquinona e 10 unidades de isopreno. Esta molécula também conhecida como ubiquinona, é uma molécula muito lipofílica e que apresenta propriedades antioxidantes. A ubiquinona existe em maior quantidade nos tecidos que têm uma atividade metabólica superior como é o caso do fígado, coração, rim e músculos. A existência de maior quantidade nestes órgãos é justificada pela sua ligação com a mitocôndria estando consequentemente presente na cadeia transportadora de eletrões e na fosforilação oxidativa, apresentando, assim, um papel importante na síntese de ATP. No entanto, fatores genéticos, a toma de estatinas e o envelhecimento podem diminuir a concentração da CoQ10, podendo levar ao aparecimento de doenças neurodegenerativas, cancro, diabetes e doenças cardiovasculares. (76, 77)

Vários estudos demonstram que após a suplementação com a CoQ10 os doentes apresentam melhorias significativas, sendo este suplemento alimentar cada vez mais prescrito pelos médicos para o tratamento de diversas doenças. (78)

A ideia deste tema surgiu após uma formação sobre a utilização de coenzima Q10 e os benefícios da mesma, a qual me despertou interesse em perceber a associação deste suplemento a doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. (76,77)

CoQ10 no organismo Humano

Necessidade diária

Cada vez mais a CoQ10 tem um papel fundamental no nosso organismo. O valor nutricional de referência desta enzima não está tabelado, no entanto, supõem-se que o valor médio diário será de 500 mg.

Estima-se que cerca de 5mg desta CoQ10 se consiga obter a partir da nossa alimentação.

Para além disso, até aos 25 anos esta coenzima é obtida via endógena. Após esse período, a capacidade de produção diminui, devido a vários motivos como o envelhecimento, causas genéticas, toma de medicação como o caso das estatinas. (78)

Obtenção

A coenzima Q10 pode ser obtida por via endógena (maioritariamente até aos 25 anos) e pela via exógena. (78)

A via endógena ocorre a partir da via de mevalonato. Esta via, tem por base um substrato que é a Acetil Co-A, que origina a HMG-CoA, onde vai atuar a enzima HMG-CoA redutase, transformando-o em mevalonato. Sucessivamente, o mevalonato será convertido em Farnesil-PP que dará origem à CoQ10, dolicol e esqualeno, e por último à formação de colesterol. (78, 79)

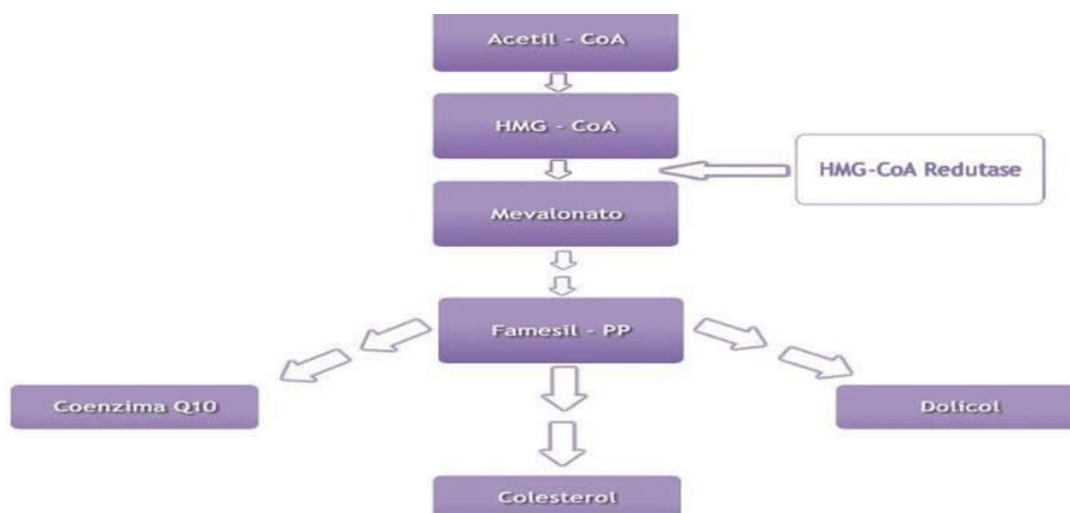


Figura 4-Obtenção CoQ10

Por outro lado, a via exógena é determinada a partir da nossa alimentação. Os alimentos com maior riqueza nutricional desta coenzima são os peixes gordos como o salmão, carne, nozes, alguns óleos e os espinafres. (81)

Funções

Uma das principais funções desta coenzima é a sua importância na formação de energia mitocondrial. A ubiquinona sofre redução e é convertida em ubiquinol. Desta reação de redução ocorre a cedência de 2 elétrões que acabam por ser utilizados na conversão de ADP em ATP no ciclo de Krebs, na fosforilação oxidativa. (77)

Outra das funções da CoQ10 está relacionada com a regeneração celular, que tem como principal objetivo minimizar as consequências do envelhecimento. (84) Esta coenzima tem a capacidade de atuar como protetor das membranas celulares, uma vez que em associação com a glutathione, fixa-se na membrana mitocondrial e forma uma barreira contra os radicais livres, tornando-se também um antioxidante procurado na indústria da cosmética. (85, 78)

Para além das funções mencionadas, a CoQ10 melhora a função cardiovascular e uma vez que reduz a peroxidação lipídica é considerada um intermediário da inflamação no metabolismo do colesterol. (84,87) Também é um cofator da enzima desidrogenase, melhorando a permeabilidade mitocondrial, aumenta a produção de antioxidantes, tendo a capacidade de decrescer o stress oxidativo vascular em hipertensos. (87) Por último, ao modular a expressão de vários genes como o PCR e IL-6 tem um papel imunoestimulante, acabando por desempenhar uma ação anti-inflamatória. (82,85)

Segurança, efeitos adversos, contraindicações e interações

A CoQ10 tem como principal efeito a indigestão que está associada à quantidade de óleo usado. Náuseas, diarreia, vômitos e sono são outros dos efeitos apresentados, no entanto raramente acontecem, com a exceção que a toma desta coenzima seja em doses muito elevadas. Deste modo, é considerada bem tolerada e o uso é seguro.

Tanto o risco de toxicidade como o genotóxico é baixo. (78)

Não é indicada a toma deste suplemento a pessoas que sofrem de insuficiência hepática, renal e ou obstrução biliar, uma vez que como relatado

anteriormente existe em maior quantidade nos tecidos com uma atividade metabólica superior, logo vai acabar por se acumular em maior quantidade em pacientes que sofrem destas patologias. Para além disso, não é recomendado o seu uso em mulheres grávidas no primeiro e segundo trimestre de gestação, a pessoas que estejam a realizar quimioterapia e por último, a menos que prescrito pelo médico em crianças com menos de 16 anos. (83)

Esta coenzima apresenta interação com a varfarina, teofilina e com a vitamina E. A CoQ10 leva a uma diminuição da eficácia da varfarina, devido à interação com a CYP450, levando a uma maior predisposição de formação de coágulos. (88,89) Da mesma forma, a teofilina é também metabolizada pelas enzimas CYP450. A coenzima apresenta um efeito antiarrítmico, logo quando administrada com anti-hipertensores pode desencadear uma redução da pressão arterial, sendo, portanto, importante monitorizar este parâmetro. A coadministração com a vitamina E, leva a uma redução da absorção da coenzima Q10, uma vez que ocorre uma competição entre a absorção de ambas. (78)

Doseamento bioquímico

O doseamento químico é feito a partir de HPLC de fase reversa a partir do plasma, com deteção UV a 275nm. Não é feito em análises de rotina, no entanto a partir da análise do LDL, conseguimos consequentemente determinar como se encontra esta coenzima no nosso organismo. (90)

Suplementação

A partir das normas da DGAV (Direção-Geral de Alimentação e Veterinária), a suplementação não se aplica a crianças. As pessoas adultas só autorizam suplementos alimentares em que os teores de CoQ10 cumpram as tomas diárias iguais ou inferiores a 15 mg. (73)

Deficiência em CoQ10

A deficiência desta coenzima está dividida em deficiência primária e deficiência secundária.

Por um lado, a deficiência primária relaciona-se com a existência de mutações presentes nos genes que estão envolvidos na biossíntese desta enzima. Os tecidos renais, musculares e cerebrais são os mais suscetíveis a deficiências provenientes do déficit da CoQ10, sendo essencial a identificação precoce da falta desta coenzima. (78)

Por outro lado, a deficiência secundária resulta de mutações em genes que não se encontram diretamente relacionados com a biossíntese, ou fatores genéticos associados a diversas doenças, como doenças cardiovasculares, doenças renais crônicas e síndrome metabólica, e também o uso de estatinas. (78,79)

Em ambas as deficiências os pacientes demonstram uma melhoria significativa após o início da suplementação. (78)

Efeito das Estatinas

Este tipo de fármaco é prescrito em pacientes com hipercolesterolemia e aterosclerose, que tem como objetivo uma diminuição da produção do colesterol. (91)

Como foi descrito anteriormente, a produção de colesterol está diretamente relacionada com a CoQ10. Deste modo, a toma deste fármaco leva a um déficit da coenzima, uma vez que impossibilita a atuação da enzima HMG-redutase, que converte a HMG-CoA em mevalonato. Consequentemente bloqueia a via de mevalonato, reduzindo a produção dos produtos finais.



Figura 5-Efeito das estatinas

Para além disso, a diminuição deste coenzima vai provocar um aumento do stress oxidativo, alteração da função mitocondrial a nível energético, o que muitas vezes provoca miopatia.

Deste modo, podemos concluir que uma paciente que faz diariamente estatinas vai apresentar um défice da CoQ10. (92,93,94)

Coenzima Q10 na redução da miopatia

O enfarte do miocárdio, falência cardíaca, AVC's e angina do peito, são exemplos de doenças cardiovasculares que tratam das principais causas de mortalidade global. Uma das maiores razões associadas ao risco de desenvolver uma destas patologias são os valores aumentados de colesterol total e de LDL, e consequentemente o valor de HDL diminuído. (118)

Como mencionado, o colesterol é sintetizado endogenamente pela via mevalonato, logo o tratamento estará relacionado com a utilização de fármacos inibidores da HMG-CoA redutase, as estatinas.

A queixa de dor muscular é o sintoma mais comum para a população que utiliza esta classe de fármacos. (118)

O mecanismo que justifica o aparecimento desta miopatia ainda não é conhecido, no entanto, acredita-se que a principal origem destes sintomas resulta da disfunção mitocondrial provocada pela diminuição de CoQ10. A toma de

estatinas pode reduzir os níveis desta coenzima entre 16-54% provocando a disfunção mitocondrial, uma vez que vai provocar a inibição da cadeia transportadora de elétrons e interferir na fosforilação oxidativa. (119,120)

Um estudo randomizado, com grupo controlo, foi feito na Itália. Os 60 indivíduos apresentavam valores de LDL elevados, aumento da creatina quinase mesmo com a toma de estatinas. 30 destes indivíduos iniciaram a suplementação com coenzima Q10 e os restantes 30 com placebo. Passados três meses, os valores de Q10 aumentaram no grupo suplementado, o valor do colesterol LDL diminuiu, e a creatina quinase diminuiu em ambos os grupos. A dor muscular teve melhorias no grupo suplementado e não sofreu alterações no grupo placebo.

Por outro lado, uma meta-análise realizada não obteve os resultados esperados. A meta-análise inclui 7 ensaios clínicos randomizados, e apenas 2 dos 7 ensaios revelaram uma redução significativa na dor muscular. (122)

A Sociedade Europeia de Aterosclerose concluiu que, apesar da suplementação com CoQ10 ser uma abordagem bastante utilizada, não existe efeito benéfico na suplementação desta coenzima para minimizar os efeitos provocados pelas estatinas. (119)

Coenzima Q10 em doenças neurodegenerativas

Portugal é dos países mais envelhecidos, o que consequente provoca um envelhecimento cerebral com consequências fisiológicas, histológico, físico e bioquímico. O envelhecimento está também associado ao aparecimento de diversas doenças, como as doenças neurodegenerativas como é o caso da doença de Parkinson e a doença de Alzheimer. (98)

A coenzima Q10 tem um papel importante como antioxidante que lhe confere um papel anti-inflamatório. Nas DN existem processos de formação de radicais livres e de oxidação que acabam por provocar stress oxidativo, e por consequência disfunção mitocondrial. Visto que, a CoQ10 se liga à mitocôndria e vai contrariar este efeito, sendo cada vez mais recomendada para o tratamento de DN. (85,99)

No entanto, tem de se alertar para o facto que a suplementação com esta coenzima não se destina a prevenir, tratar ou curar qualquer patologia, uma vez que não se encontra aprovado pela FDA como um medicamento. Porém, vários

estudos relatam o efeito benéfico do uso deste suplemento alimentar em várias patologias. (78)

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) ocorre de uma neurodegeneração progressiva ou da carência fisiopatológica dos neurônios dopaminérgicos levando a uma aglomeração anormal de α -sinucleína na substância negra. Uma vez que, os neurônios afetados por esta doença estão relacionados com o movimento e o equilíbrio, a maioria dos sintomas associados a esta patologia são tremores, perda de capacidade de movimentos (tornam-se movimentos lentos e diminuídos) rigidez muscular, ansiedade, depressão e demência. A DP é considerada uma das doenças neurodegenerativas mais comuns. (100,101)

A esta patologia podem estar relacionados diversos fatores de risco como o envelhecimento, fatores genéticos, ambientais e até a exposição de certos produtos químicos. (100)

Como referido, a CoQ10 reduz o stress oxidativo. Estudos demonstram que tanto o stress oxidativo como a desregulação mitocondrial são dois fatores que contribuem para o aparecimento da DP. Deste modo, a suplementação de CoQ10 poderia diminuir os efeitos provocados. (102,103)

Estudos pré-clínicos, referem que esta coenzima tem um efeito neuroprotetor nos neurônios dopaminérgicos, porém a nível mitocondrial a concentração da coenzima é insignificante. (104) Noutro estudo, foi relatado que comparativamente ao grupo controlo foi retratado um efeito benéfico em doentes com DP que foram tratados com a CoQ10. Outro estudo foi realizado em ratinhos, onde foi demonstrado que a forma reduzida da coenzima comparativamente com a forma oxidada é mais eficaz.

No entanto, os estudos existentes sobre este binómio ainda não são concretos. A razão da eficácia da CoQ10 na DP ainda não está concluída, mas a sua capacidade de aumentar a função mitocondrial e do seu papel antioxidante, reduzindo o stress oxidativo, leva a crer que é um potencial tratamento para a melhoria desta patologia. (85,107)

Doença de Alzheimer

Tal como a DP a Doença de Alzheimer (DA) é a principal doença neurodegenerativa que leva à demência, em que é caracterizada por uma alteração nas células cerebrais causando a sua degeneração. A DA apresenta como principais sintomas a perda gradual da memória, principalmente na capacidade de executar as atividades diárias de forma independente. (109)

Existem diversas possibilidades para o aparecimento desta patologia como os fatores genéticos, envelhecimento, traumatismo craniano, doença vascular, e fatores ambientais. No entanto, as duas principais causas são a hipótese colinérgica, onde é provocado pela diminuição dos níveis de acetilcolina, e a hipótese amiloide que defende que a doença de Alzheimer é uma proteinoterapia, sendo a produção, agregação e deposição anormal de β -amiloide o evento desencadeante desta patologia. (108,109)

O tratamento desta doença ainda é desconhecido, no entanto existem dois medicamentos aprovados que têm como objetivo tratar e atrasar os sintomas da doença, mas incapazes de prevenir, curar ou interromper a progressão desta patologia. (110)

No entanto, é questionado o efeito da CoQ10 na DA, de forma a melhorar os sintomas e a possibilidade de inverter os efeitos provocados na função cognitiva dos doentes. Os estudos feitos são maioritariamente em animais de forma a determinar possíveis reações adversas da suplementação de CoQ10. A dificuldade do avanço dos estudos in vitro em animais para humanos, corresponde aos valores de CoQ10 nos humanos, devido à sua baixa biodisponibilidade da formulação da coenzima dissolvida em óleo. (109,110)

Após esta dificuldade, foram feitas formulações hidrossolúveis como é o caso do Ubisol-Q10, que demonstra efeitos benéficos na sua utilização como suplemento. (111-113) Um estudo realizado por Muthukumaran e os colegas, retratou que após a utilização do Ubisol-Q10 ocorreu uma inibição tanto dos sintomas patológicos como comportamentais associados à DA. Porém, o efeito desta nova formulação ainda não é coeso, devido à capacidade de atingir o cérebro e de aumentar a solubilidade. (114,115)

Num outro estudo, foi utilizado a suplementação com CoQ10 e ômega-3 onde foi retratado o papel neuroprotetor destes suplementos contra uma doença similar à DA provocada por hipercolesterolemia. A conjugação desta coenzima com ômega-3 provocou uma diminuição do stress oxidativo cerebral e a inflamação. (116,117)

Recentemente, os estudos têm tentado relacionar a utilização na CoQ10 na melhoria da disfunção mitocondrial e do stress oxidativo. No entanto, é necessário mais ensaios clínicos para compreender de forma correta a relação que existe entre a suplementação com CoQ10 no humanos.

Conclusão

Várias doenças são a causa principal da morte global, que, no entanto, podem ser evitadas com a diminuição dos fatores de risco, tratamento e a sua deteção numa fase inicial. A alimentação e o estilo de vida saudáveis são dois fatores que podemos alterar no nosso quotidiano e que têm um papel fundamental para evitar doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, hipercolesterolemia e hipertensão. Contudo, por vezes temos de recorrer à suplementação alimentar para conseguirmos ter todas as nossas necessidades nutricionais em equilíbrio.

Deste modo, é possível concluir que a CoQ10 tem um papel fundamental na produção de energia, assim como na diminuição do stress oxidativo, trazendo vantagens, por exemplo, em doenças neurodegenerativas como a DP. Acredita-se que a eficácia desta coenzima está principalmente relacionada com a sua capacidade de aumentar a função mitocondrial e no seu papel antioxidante.

De forma a perceber mais os efeitos benéficos da CoQ10 é necessários mais pesquisas para entender a sua solubilidade, biodisponibilidade oral e estabilidade. Ao longo dos anos, esta coenzima tem vindo a ser cada vez mais alvo de interesse, uma vez que vários estudos demonstram a sua eficácia. Para além disso é bem tolerada, apresenta poucas interações medicamentosas e apresenta poucos efeitos adversos.

Conclusão global

Após seis meses de estágio na Farmácia Chão Verde consegui ganhar uma noção da vida profissional e da importância que o farmacêutico tem na vida dos utentes. Ao longo de todo o estágio consegui pôr em prática todos os conhecimentos teóricos e práticos que adquiri ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Acredito, no entanto, que seja na farmácia comunitária que conseguimos apreender como ser um verdadeiro farmacêutico não apenas a parte teórica e do conhecimento, mas também a parte pessoal. Aprendi a contactar com cada utente de forma diferente, a responder às suas dúvidas com a clareza necessária e entender também aquilo que me pediam. Para além disso, pus em prática o que me ensinaram a nível de BackOffice, dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico.

Sem dúvida que a equipa da farmácia me ajudou em todos os momentos. Foram sempre exemplares, cuidadosos com a minha aprendizagem e profissionais.

Acredito que o estágio seja a melhor forma para acabar os 5 anos percorridos e onde aprendemos a ser farmacêuticos de verdade.

Agradeço a todos os profissionais que me acompanharam nestes 6 meses.

Bibliografia

1. H. J. Lee, C. W. Li, S. S. Hammerstad, M. Stefan, and Y. Tomer, "Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review," *Journal of Autoimmunity*, vol. 64. Academic Press, pp. 82–90, Nov. 01, 2015. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
2. Q. Li, B. Wang, K. Mu, and J. A. Zhang, "The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm," *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 3. Wiley-Liss Inc., pp. 2204–2216, Mar. 01, 2019. doi: 10.1002/jcp.27180.
3. J. Wichman, K. H. Winther, S. J. Bonnema, and L. Hegedüs, "Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Thyroid*, vol. 26, no. 12, pp. 1681–1692, Dec. 2016, doi: 10.1089/thy.2016.0256.
4. Tecnologias de Monitorização Ambulatória, "Mapa de 48H." [Online]. Available: <https://www.ramon.anton.pt/mapa48h.php>
5. S. Oparil *et al.*, "Hypertension," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 4. Nature Publishing Group, Mar. 22, 2018. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
6. T. Passeron *et al.*, "Sunscreen photoprotection and vitamin D status," *British Journal of Dermatology*, vol. 181, no. 5. Blackwell Publishing Ltd, pp. 916–931, Nov. 01, 2019. doi: 10.1111/bjd.17992.
7. R. Vieth, "Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol," *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 74, no. 11. Springer Nature, pp. 1493–1497, Nov. 01, 2020. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1.
8. S. W. Chang and H. C. Lee, "Vitamin D and health - The missing vitamin in humans," *Pediatrics and Neonatology*, vol. 60, no. 3. Elsevier (Singapore) Pte Ltd, pp. 237–244, Jun. 01, 2019. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
9. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), "Sun Exposure." [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/sunexposure/default.html>
10. National Cancer Institute, "Sunlight." [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/sunlight>
11. John Hopkins Medicine, "Sun Safety." [Online]. Available: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/sun-safety>
12. United States Environmental Protection Agency, "Health Effects of UV Radiation." [Online]. Available: <https://www.epa.gov/sunsafety/health-effects-uv-radiation>
13. National Institutes of Health, "Vitamin D." [Online]. Available: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
14. Y. Zuo, Y. Li, X. Gu, and Z. Lei, "The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis," *Ann Palliat Med*, vol. 10, no. 4, pp. 4398–4408, Apr. 2021, doi: 10.21037/apm-21-449.
15. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 10 Setembro de 2023];13(10). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8538349/](https://pmc/articles/PMC8538349/)
16. Resultados de inquérito da SPP e da SPMT revelam que os portugueses dormem mal [Internet]. [citado 10 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/ci_diamundial-do-sono-2019.pdf

17. [Sono, memória e aprendizagem] - PubMed [Internet]. [citado 30 de Setembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603840/>
18. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* [Internet]. 3 de Junho de 2017 [citado 30 de Setembro de 2023] 39(6):559–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460563/>
19. Brain Basics: Understanding Sleep | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citado 30 de Setembro de 2023] Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brainbasics-understanding-sleep>
20. Honma S, Ono D, Suzuki Y, Inagaki N, Yoshikawa T, Nakamura W, et al. Suprachiasmatic nucleus: cellular clocks and networks. *Prog Brain Res* [Internet]. [citado 30 de Setembro de 2023]; 199:129–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877663/>
21. Anaclet C, Fuller PM. Brainstem regulation of slow-wave-sleep. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1 de Junho de 2017 [citado 30 de Setembro de 2023]; 44:139–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500870/>
22. Gent TC, Bassetti C la, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1 de Outubro de [citado 30 de Setembro de 2023]; 52:188–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144746/> 55
23. Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol* [Internet]. 2013 [citado 30 de Setembro de 2023] 106:171–215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290350/>
24. Peng W, Wu Z, Song K, Zhang S, Li Y, Xu M. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science* [Internet]. 4 de Setembro de 2020 [citado 30 de Setembro de 2023] 369(6508). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883833/>
25. Lazarus M, Chen JF, Huang ZL, Urade Y, Fredholm BB. Adenosine and Sleep. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 30 de Setembro de 2023]; 253:359– 81. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2017_36
26. Sanford LD, Adkins AM, Wellman LL. The Amygdala as a Mediator of Sleep and Emotion in Normal and Disordered States. *J Integr Neurosci* [Internet]. 1 de Novembro de 2022 [citado 30 de Setembro de 2023];21(6):163. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/JIN/21/6/10.31083/j.jin2106163/htm>
27. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. *StatPearls* [Internet]. 7 de Setembro de 2022 [citado 30 de Setembro de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
28. Carskadon MA, Dement WC. Chapter 2-Normal Human Sleep: An Overview.
29. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2016 [citado 30 de Setembro de 2023];29(1):5. Disponível em: </pmc/articles/PMC4755451/>
30. Ruch S, Schmidig FJ, Knüsel L, Henke K. Closed-loop modulation of local slow oscillations in human NREM sleep. *Neuroimage*. 1 de Dezembro de 2022; 264:119682.
31. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What is REM sleep? *Curr Biol* [Internet]. 1 de Janeiro de 2020 [citado 30 de Setembro de 2023] 30(1): R38. Disponível em: </pmc/articles/PMC6986372/>
32. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Current Biology* [Internet]. 20 de Novembro de 2017 [citado 30 de Setembro de 2023] 27(22): R1237–48. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0960982217313295/fulltext>

33. Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 11 de Outubro de 2019 [citado 5 de Outubro de 2023];116(41):681–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709972/>
34. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 2019 [citado 5 de Outubro de 2023] 13(10). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8538349/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3538349/) 56
35. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 1 de Novembro de 2019 [citado 5 de Outubro de 2023];146(5):1387–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367475/>
36. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA* [Internet]. 20 de Fevereiro de 2013 [citado 5 de Outubro de 2023];309(7):706–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423416/>
37. Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence. *Continuum (Minneapolis)* [Internet]. 1 de Agosto de 2020 2019 [citado 5 de Outubro de 2023] 26(4):890. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9159677/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3159677/)
38. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 1 de Janeiro de 2021 [citado 5 de Outubro de 2023];57(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747397/>
39. Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath* [Internet]. 1 de Maio de 2018 [citado 5 de Outubro de 2023];22(2):277–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702830/>
40. Merlino G, Gigli GL. Sleep-related movement disorders. *Neurological Sciences* 2011 33:3 [Internet]. 28 de Dezembro de 2011 [citado 5 de Outubro de 2023];33(3):491– 513. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-011-0905-9>
41. Culnan E, McCullough LM, Wyatt JK. Circadian Rhythm Sleep-Wake Phase Disorders. *Neurol Clin* [Internet]. 1 de Agosto de 2019 [citado 5 de Outubro de 2023];37(3):527–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256787/>
42. Fleetham JA, Fleming JAE. Parasomnias. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 5 de Maio de 2014 [citado 5 de Outubro de 2023];186(8): E273. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4016090/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24016090/)
43. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 20 de Fevereiro de 2014 [citado 5 de Outubro de 2023];71(16):2997–3025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-014-1579-2>
44. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia* [Internet]. 1 de Setembro de 2022 [citado 5 de Outubro de 2023];37(7):575–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466801/>
45. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev* [Internet]. 1 de Dezembro de 2018 [citado 30 de Setembro de 2023];39(6):990–1028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215696/>
46. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmud AI. Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 5 de Outubro de 2023]; 26(9). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8123278/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3123278/)
47. Hardeland R. Melatonin in plants and other phototrophs: advances and gaps concerning the diversity of functions. *J Exp Bot* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2015 [citado 5 de Outubro de 2023];66(3):627–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240067/>

48. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019 [citado 6 de Outubro de 2023];10(APR):249. Disponível em: /pmc/articles/PMC6481276/
49. Bochkov D v., Sysolyatin S v., Kalashnikov AI, Surmacheva IA. Shikimic acid: review of its analytical, isolation, and purification techniques from plant and microbial sources. *J Chem Biol* [Internet]. Janeiro de 2012 [citado 6 de Outubro de 2023]; 5(1):5–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22826715/>
50. Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, et al. Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de Fevereiro de 2021 [citado 6 de Outubro de 2023]; 22(3):1– 21. Disponível em: /pmc/articles/PMC7867370/
51. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 9 de Março de 2017 [citado 6 de Outubro de 2023]; 15(3):434. Disponível em: /pmc/articles/PMC5405617/
52. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* [Internet]. 2018 [citado 6 de Outubro de 2023]; 23(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385085/>
53. Lok R, van Koningsveld MJ, Gordijn MCM, Beersma DGM, Hut RA. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *J Pineal Res* [Internet]. 1 de Agosto de 2019 [citado 6 de Outubro de 2023]; 67(1). Disponível em: /pmc/articles/PMC6767594/
54. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov I v. The inner clock-blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics* [Internet]. 1 de Dezembro de 2019 [citado 6 de Outubro de 2023]; 12(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433569/>
55. Wirz-Justice A, Skene DJ, Münch M. The relevance of daylight for humans. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 6 de Outubro de 2023];191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129807/>
56. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules* [Internet]. 1 de Abril de 2021 [citado 6 de Outubro de 2023];11(4). Disponível em: /pmc/articles/PMC8063933/
57. Hardeland R. Redox Biology of Melatonin: Discriminating Between Circadian and Noncircadian Functions. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 1 de Outubro de [citado 6 de Outubro de 2023];37(10–12):704–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35018802/>
58. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: A Cutaneous Perspective on Its Production, Metabolism, and Functions. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1 de Março de 2018 [citado 6 de Outubro de 2023];138(3):490. Disponível em: /pmc/articles/PMC5828910/
59. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules* [Internet]. 1 de Setembro de 2020 [citado 6 de Outubro de 2023];10(9):1–28. Disponível em: /pmc/articles/PMC7563541/
60. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmud AI. Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 6 de Outubro de 2023];26(9). Disponível em: /pmc/articles/PMC8123278/

61. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 23 de Agosto de 2015 [citado 6 de Outubro de 2023];71(8):901–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26008214/>
62. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* [Internet]. 1 de Outubro de 2014 [citado 6 de Outubro de 2023];7(4):488. Disponível em: /pmc/articles/PMC4316124/
63. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 6 de Janeiro de 2016 [citado 6 de Outubro de 2023]; 56:361–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514204/>
64. Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin* [Internet]. 1 de 59 Setembro de 2022 [citado 8 de Outubro de 2023]; (3):355–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36150799/>
65. Zambotti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev*. 1 de Junho de 2018; 39:12–24.
66. Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-i) in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin* [Internet]. 1 de Junho de 2019 [citado 8 de Outubro de 2023]; 14(2):155–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029183/>
67. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Ferrández Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluch Rosello A, et al. Insomnia in children and adolescents. A consensus document. *Anales de Pediatría (English Edition)* [Internet]. 1 de Março de [citado 8 de Outubro de 2023]; 86(3): 165.e1-165.e11. Disponível em: <https://www.analesdepediatría.org/en-insomnia-in-children-adolescents-a-articuloS2341287917300029>
68. Mantle D, Smits M, Boss M, Miedema I, van Geijlswijk I. Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep–wake phase disorder in children: an overview. *Sleep Med X* [Internet]. 1 de Dezembro de 2020 [citado 8 de Outubro de 2023]; 2. Disponível em: /pmc/articles/PMC8041131/
69. Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med* [Internet]. 1 de Junho de 2018 [citado 8 de Outubro de 2023]; 15(6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912983/>
70. Rios P, Cardoso R, Morra D, Nincic V, Goodarzi Z, Farah B, et al. Comparative effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological interventions for insomnia: an overview of reviews. *Syst Rev* [Internet]. 15 de Novembro de 2019 [citado 8 de Outubro de 2023];8(1). Disponível em: /pmc/articles/PMC6857325/
71. Salisbury-Afshar E. Management of Insomnia Disorder in Adults. *Am Fam Physician* [Internet]. 1 de Setembro de 2018 [citado 8 de Outubro de 2023];98(5):319–22. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0901/p319.html>
72. MATHESON E, HAINER BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* [Internet]. 1 de Julho de 2017 [citado 8 de Outubro de 2023];96(1):29–35. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0701/p29.html>
73. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev*. 1 de Dezembro de 2022; 66:101692.

74. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. J Clin Sleep Med [Internet]. 15 de Junho de 2018 [citado 8 de Outubro de 2023]; 14(6):1017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5991956/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107892/)
75. Quera-Salva MA, Claustat B. [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. Encephale [Internet]. 1 de Dezembro de 2018 [citado 8 de Outubro de 2023]; 44(6):548–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107892/>
76. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. Mitochondrion. 1 de Junho de 2007;7(SUPPL.): S78– 88.
77. Brandmeyer EA, Shen Q, Thimmesch AR, Pierce JD. Using coenzyme Q10 in clinical practice. Nursing (Brux) [Internet]. Março de 2014 [citado 8 de Outubro de 2023]; 44(3):63–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531587/>
78. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. Compr Rev Food Sci Food Saf [Internet]. 1 de Março de 2020 [citado 8 de Outubro de 2023]; 19(2):574–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325173/>
79. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. Nature [Internet]. 1990 [citado 8 de Outubro de 2023];343(6257):425–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1967820/>
80. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. Clin Biochem [Internet]. Junho de 2007 [citado 8 de Outubro de 2023]; 40(9–10):575–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467679/>
81. CoQ10 (Coenzyme Q10): Health Benefits, Dosage, & Side Effects [Internet]. [citado 8 de Outubro de 2023];. Disponível em: <https://www.webmd.com/diet/supplementguide-coenzymeq10-coq10>
82. Varela-López A, Giampieri F, Battino M, Quiles JL. Coenzyme Q and Its Role in the Dietary Therapy against Aging. Molecules [Internet]. 1 de Março de 2016 [citado 8 de Outubro de 2023];21(3). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6273282/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2673282/)
83. Infarmed.pt. Definição de fronteiras entre medicamentos e suplementos alimentares - parecer coenzima Q10 [Internet]. Divisão de comunicação e informação. 2017 [citado 8 de Outubro de 2023];. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1923858/CoEnzima+Q10_vf.pdf/4e7d27_3c-4efc-4d39-9f6c-5e3e2b1558d6
84. Hargreaves IP, Mantle D. Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019 [citado 13 de Outubro de 2023]; 1178:103–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493224/>
85. Testai L, Martelli A, Flori L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. Nutrients [Internet]. 1 de Maio de [citado 13 de Outubro de 2023]; 13(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067632/>
86. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. Int J Mol Sci [Internet]. 2 de Setembro de 2020 [citado 13 de Outubro de 2023]; 21(18):1–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933108/>
87. Sue-Ling CB, Abel WM, Sue-Ling K. Coenzyme Q10 as Adjunctive Therapy for Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. J Nutr [Internet]. 1 de Julho de 2022 [citado 13 de Outubro de 2023]; 152(7):1666–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348726/>

88. Zhou Q, Zhou S, Chan E. Effect of coenzyme Q10 on warfarin hydroxylation in rat and human liver microsomes. *Curr Drug Metab* [Internet]. 6 de Abril de 2005 [citado 13 de Outubro de 2023]; 6(2):67–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15853759/>
89. Zhou S, Chan E. Effect of ubidecarenone on warfarin anticoagulation and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *Drug Metabol Drug Interact* [Internet]. [citado 13 de Outubro de 2023]; 18(2):99–122. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11460879/>
90. Yubero D, Montero R, Artuch R, Land JM, Heales SJR, Hargreaves IP. Biochemical Diagnosis of Coenzyme Q10 Deficiency. *Mol Syndromol* [Internet]. 2014 [citado 13 de Outubro de 2023]; 5(3–4):147. Disponível em: /pmc/articles/PMC4112526/
91. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde Lp. Recomendações terapêuticas- Estatinas [Internet]. [citado 13 de Outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/ESTATINAS.pdf/0046f330-424e49bc-a9a9-c4014b6d0144>
92. Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 1 de Abril de 2021 [citado 13 de Outubro de 2023]; 12(2):237–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33511728/>
93. Morris G, Anderson G, Berk M, Maes M. Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2013 [citado 13 de Outubro de 2023]; 48(3):883–903. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23761046/>
94. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for StatinAssociated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr* [Internet]. 1 de Julho de 2018 [citado 13 de Outubro de 2023]; 9(4):519S–523S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032220/>
95. Pastor-Maldonado CJ, Suárez-Rivero JM, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Munuera-Cabeza M, et al. Coenzyme Q10: Novel Formulations and Medical Trends. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de Novembro de 2020 [citado 14 de Outubro de 2023]; 21(22):1–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33182646/>
96. Absorção de Q10 | Notícias Saúde [Internet]. [citado 14 de Outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/news/absorcao-de-q10-noticias-saude-news>
97. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* [Internet]. Maio de 2006 [citado 14 de Outubro de 2023]; 40(5):445–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551570/>
98. Portal do INE [Internet]. [citado 14 de Outubro de 2023]; Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=406534255&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt
99. Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10, Ageing and the Nervous System: An Overview. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 1 de Janeiro de 2021 [citado 14 de Outubro de 2023]; 11(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052506/>
100. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* [Internet]. 1 de Janeiro de 2014 [citado 14 de Outubro de 2023]; 6(1):65–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389262/>

101. Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Antioxidants* (Basel) [Internet]. 1 de Julho de 2020 [citado 14 de Outubro de 2023]; (7):1–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650609/>
102. Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano G, Spinelli A, et al. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* [Internet]. 7 de Dezembro de 2010 [citado 14 de Outubro de 2023]; 11(1):111–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20017723/>
103. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 1 de Março de 2020 [citado 14 de Outubro de 2023]; 19(2):574–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325173/>
104. Liu J, Wang LN, Zhan SY, Xia Y. WITHDRAWN: Coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 de Maio de 2012 [citado 14 de Outubro de 2023]; (5):CD008150. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592726>
105. Müller T, Büttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 8 de Maio de 2003 [citado 18 de Fevereiro de 2023]; 341(3):201–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697283/>
106. Cleren C, Yang L, Lorenzo B, Calingasan NY, Schomer A, Sireci A, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurochem* [Internet]. Março de 2008 [citado 20 de Outubro de 2023]; 104(6):1613–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973981/>
107. Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano G, Spinelli A, et al. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* [Internet]. 7 de Dezembro de 2010 [citado 20 de Outubro de 2023]; 11(1):111–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20017723/>
108. Śliwińska S, Jeziorek M. The role of nutrition in Alzheimer's disease. *Rocz Panstw Zakl Hig* [Internet]. 2021 [citado 20 de Outubro de 2023]; 72(1):29–39. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882663/>
109. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* [Internet]. 1 de Dezembro de 2020 [citado 20 de Outubro de 2023]; 25(24). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302541/>
110. Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Agosto de [citado 20 de Outubro de 2023]; 22(15). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360973/>
111. Gutierrez-Mariscal FM, Larriva APA de Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, YuberoSerrano EM, López-Miranda J. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Novembro de 2020 [citado 20 de Outubro de 2023]; 21(21):1–19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114148/>
112. Testai L, Martelli A, Flori L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients* [Internet]. 1 de Maio de [citado 20 de Outubro de 2023]; 13(5):1697. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8156424/](https://pmc/articles/PMC8156424/)
113. Muthukumaran K, Kanwar A, Vegh C, Marginean A, Elliott A, Guilbeault N, et al. Ubisol-Q10 (a Nanomicellar Water-Soluble Formulation of CoQ10) Treatment Inhibits Alzheimer-Type Behavioral and Pathological Symptoms in a Double Transgenic Mouse (TgAPeswe, PSEN1dE9) Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2018 [citado 20 de

- Outubro de 2023];61(1):221–36. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154270/>
114. Vegh C, Pupulin S, Wear D, Culmone L, Huggard R, Ma D, et al. Resumption of Autophagy by Ubisol-Q10 in Presenilin-1 Mutated Fibroblasts and Transgenic AD Mice: Implications for Inhibition of Senescence and Neuroprotection. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 [citado 27 de Outubro de 2023]; 2019. Disponível em: /pmc/articles/PMC6942887/
115. Gutierrez-Mariscal FM, Larriva APA De Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, YuberoSerrano EM, López-Miranda J. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de Novembro de 2020 [citado 27 de Outubro de 2023]; 21(21):1– 19. Disponível em: /pmc/articles/PMC7660335/
116. Komaki H, Faraji N, Komaki A, Shahidi S, Etaee F, Raoufi S, et al. Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer’s disease. *Brain Res Bull* [Internet]. 1 de Abril de 2019 [citado 27 de Outubro de 2023]; 147:14–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721766/>
117. Ibrahim Fouad G. Combination of Omega 3 and Coenzyme Q10 Exerts Neuroprotective Potential Against Hypercholesterolemia-Induced Alzheimer’s-Like Disease in Rats. *Neurochem Res* [Internet]. 1 de Maio de 2020 [citado 27 de Outubro de 2023]; 45(5):1142–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124160/>
118. Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(2):237-251
119. Kennedy C, Köller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statinassociated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020;299:1-8
120. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statininduced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(7):745-754..
121. Wei H, Xin X, Zhang J, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ir J Med Sci*. 2022;191(2):719-725.
122. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3647-3655. Published 2019 Oct 21.

Anexos

Anexo 1- Panfleto sobre os cuidados a ter associados à hipertensão arterial

O que é a pressão arterial?

A pressão arterial é a pressão exercida pelo sangue contra as paredes dos vasos sanguíneos, sendo considerada uma medida essencial para avaliar a sua saúde cardiovascular.

E a hipertensão?

A hipertensão ocorre quando os valores da pressão arterial são superiores a 140/90 mmHg. A hipertensão é um considerado um fator de risco para as doenças cardiovasculares.



FALE CONNOSCO

FARMÁCIA CHÃO VERDE

Rua Pedro Álvares Cabral, nº208
4435-388 Rio Tinto
Contacto: 224800312



CUIDE DA SUA PRESSÃO ARTERIAL

COMO É MEDIDA?

A PA é medida através de um esfigmomanómetro, que é constituído por uma braçadeira um a binflável que se coloca no braço esquerdo, e um medidor de pressão.

QUAIS OS VALORES NORMAIS DA PA?

Normal	125/80 mmHg
Normal alta	130-139/85-89 mmHg
Hipertensão de grau I	140-159/90-99 mmHg
Hipertensão de grau II	≥160/110 mmHg



Não se esqueça de consultar um profissional de saúde para adquirir mais informações sobre a sua pressão arterial!

ADOTE UM ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL

- 01 Ter uma dieta equilibrada;
- 02 Reduzir a quantidade de sal e de alimentos processados;
- 03 Praticar atividade física regularmente;
- 04 Evitar o consumo excessivo de álcool e não tabaco;
- 05 Evitar situações de stress.



Anexo 2- Flye: a importância da vitamina D



A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA SUA SAÚDE

A vitamina D desempenha um papel fundamental na manutenção da sua saúde e do seu bem-estar. Esta vitamina é produzida pelo o nosso organismo quando estamos expostos à luz solar.

Benefícios da Vitamina D:

- Fortalecimento dos ossos;
- Reforço do sistema imunológico;
- Melhora a saúde mental;
- Reduz o risco de doenças crónicas;



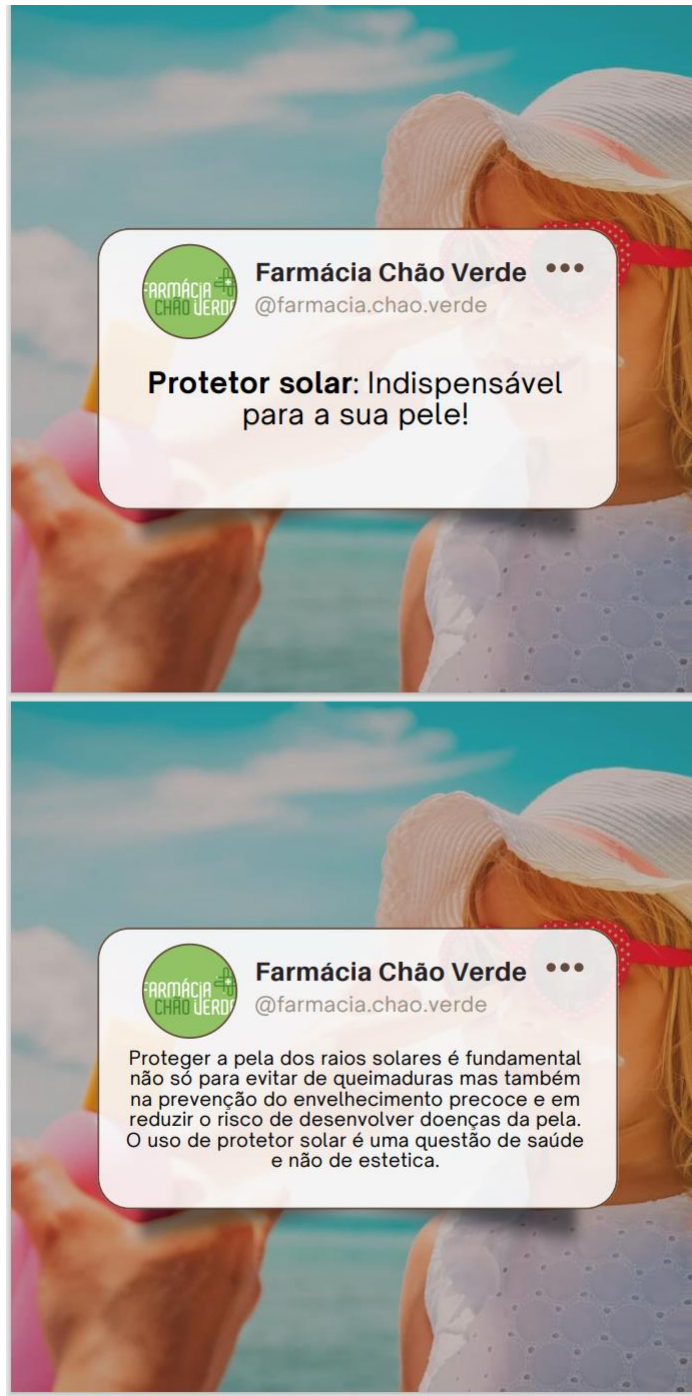
Como obter a Vitamina D:

- Exposição solar;
- Alimentos ricos em vitamina D (peixes gordos, ovos, leite, cogumelos, óleo de fígado de bacalhau);
- Suplementos com vitamina D.

A vitamina D tem um papel crucial para a nossa saúde ossea, imunológica e até mesmo mental. A melhor forma de manter os níveis desta vitamina equilibrados é balancear entre uma exposição celular regrada e cuidada e uma alimentação rica nesta vitamina. Cuide da sua saúde e aproveite todos os benefícios desta vitamina tão importante!



Anexo 3- POST sobre a importância do protetor solar

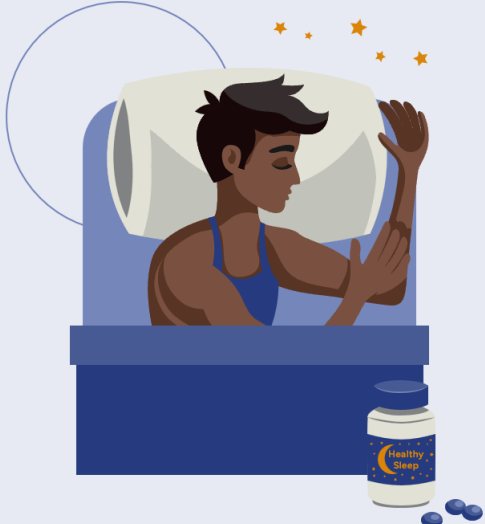








Anexo 4- PowerPoint referente ao uso da melatonina no tratamento insónia



O combate da insónia com a melatonina

Bárbara Oliveira
FFUP MICF 2022/2023
Estágio em Farmácia Comunitária-
Farmácia Chão Verde

Introdução



Dormir é fundamental e essencial para o ser humano, no entanto, cada vez mais existem menos pessoas a fazê-lo o tempo necessário. O sono é considerado um estado de consciência onde ocorre um repouso fisiológico, periódico e reversível, no qual existe um abrandamento das funções fisiológicas e uma diminuição da sensibilidade.

Estamos perante uma sociedade em que existe, cada vez mais, uma maior privação de sono:

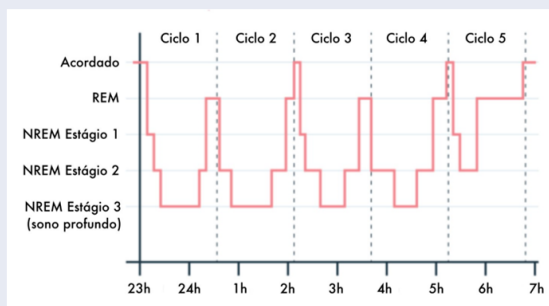
- 46% da população portuguesa com uma idade igual ou superior a 25 anos o tempo de sono é inferior a 6h diárias;
- 21% relata que demora mais de 30 minutos a adormecer;
- 32% afirma não ter um bom sono.

Anatomia do Sono

Tálamo	Transmite informação dos nossos sentidos para o cortex. Quando sonhamos é ativo durante o sono REM.
Prosencéfalo basal	Liberta adenosina que reforça a necessidade do nosso corpo de dormir
Núcleo supraquiasmático	Tem a capacidade de receber informação sobre a luminosidade externa proveniente da retina e combina os ritmos circadianos com o ciclo claro-escuro.
Hipotalamo	Estrutura que é constituída por um conjunto de células nervosas que funcionam como centros de controlo que afetam o sono e a vigília.
Amígdala	Relaciona-se com a capacidade de processar emoções e está cada vez mais ativa durante o sono REM.
Glândula pineal	Tem como função receber os estímulos do NSQ e aumentar a produção de melatonina, provocando a indução do sono.
Tronco cerebral	A capacidade de despertar e dormir é controlada pela comunicação entre o tronco cerebral e o hipotálamo. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é produzido no interior do hipotálamo e do tronco cerebral e atua de forma a diminuir a atividade dos centros de excitação presentes nestas duas estruturas. É a estrutura que nos impede de representar os nossos sonhos, uma vez que é ele que envia os sinais necessários para relaxarmos os músculos fundamentais à postura corporal e ao movimento dos membros.

Arquitetura do sono

O sono é dividido em 5 fases, cada uma caracterizada por uma função específica; vigília, fase N1, fase N2, fase N3 e sono REM. Na fase N1 temos um sono leve. A fase N3 corresponde à fase do sono onde o sono é mais profundo.



Distúrbios do sono

Insônia

Diagnostico: insônia crônica;
Sintomas: distúrbio de iniciar e manter o sono

Distúrbios respiratório relacionados com o sono

Diagnostico: síndrome de apneia obstrutiva do sono;
Sintomas: sonolência diurna excessiva;

Distúrbios centrais de hipersonolência

Diagnostico: narcolepsia;
Sintomas: sonolência diurna excessiva, cataplexia.

Parassônias

Diagnostico: sonambulismo;
Sintomas: movimentos noturnos

Distúrbios do movimento relacionados ao sono

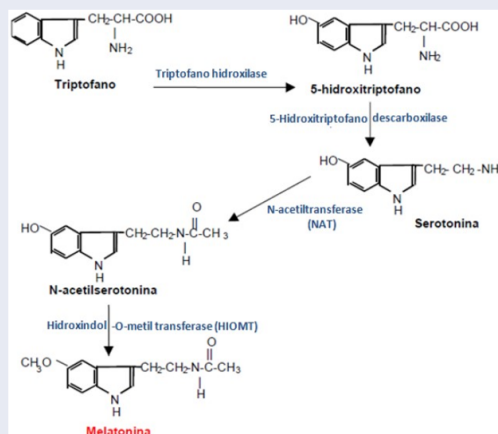
Diagnostico: síndrome das pernas inquietas;
Sintomas: desejo de mover as pernas, distúrbios de iniciar o sono

Distúrbios do sono do ritmo circadiano

Diagnostico: trabalho por turnos, jet-lag
Sintomas: distúrbios do início e manutenção do sono, despertar precoce, sonolência diurna excessiva, indigestão.

Síntese e Regulação da melatonina

- A melatonina é uma indolamina, que tem como função principal a indução do sono, uma vez que é a hormona mais importante envolvida na regulação entre o sono e a vigília.
- É sintetizada pela glândula pineal e produzida por diversos órgãos e tecidos não endócrinos.
- Na corrente sanguínea é distribuída a todos os fluidos corporais como a urina, saliva, o sêmen, o leite materno, o líquido amniótico e os folículos antrais.



Alterações na produção de melatonina

Alterações com a idade

A melatonina começa a sua síntese entre os 3-4 meses de idade, e atinge o seu pico entre os 8-10 anos. Na adolescência, os níveis de melatonina decaem significativamente, e após os 40 anos ocorre uma redução progressiva. Aos 70 anos, apenas apresentamos 10% da concentração de melatonina que conseguimos atingir na puberdade. Esta diferença de produção é justificada pela calcificação da glândula pineal, que ocorre com o envelhecimento.

Alterações na produção

A produção de melatonina começa com o início do anoitecer (entre as 20h-22h), e dura entre 0-3 horas, independentemente da fase do sono. Após este tempo, a sua produção começa a decrescer gradualmente, e atinge valores baixos ao longo do dia.

Principal fator

- Exposição à luz do dia
- Luz do dia onipresente

Funções da melatonina

Antioxidante

Termorregulador

Maturação
sexual

Imunoestimulante

Regular o ciclo produtor em
animais com padrões
sazonais de reprodução

Anti-inflamatória

Antitumoral



Crianças e adolescentes



- Um dos distúrbios do sono com maior incidência em crianças e adolescentes é a insônia, principalmente em adolescente e do sexo feminino.
- A adoção da higiene do sono, tratamento psicológico, ou medidas ambientais e dietéticas fazem parte da terapia cognitivo-comportamental para a insônia, a qual é a primeira escolha para o tratamento deste tipo de distúrbio.
- A melatonina é o fármaco de primeira escolha e a dose recomendada é de 1-3 mg/noite em lactantes e crianças até os 4 anos, 2,5-5 mg entre os 4 e os 12 anos e 1-5 mg entre os 12 e os 18 anos.
- A melatonina em crianças e adolescentes é usada na fórmula de liberação imediata;
- Esta hormona deve ser administrada no mínimo 30 minutos antes da hora de dormir.

Adultos



- A primeira linha de tratamento de insónia nos adultos devem ser medidas não farmacológicas como terapia cognitivo-comportamental para a insónia.
- As formulações de libertação prolongada já foram testadas, no entanto as formulações de libertação modificada têm vindo a demonstrar-se mais eficazes.
- As meta-análises não demonstram dados congruentes sobre a eficácia da melatonina na insónia.

Idosos



- A produção de melatonina nos idosos é muito reduzida sendo por isso os distúrbios do sono muito presentes nesta faixa etária, como é o caso da insónia.
- Os idosos são um grupo particularmente vulnerável, devido ao aumento da gordura corporal e à redução total de água e das proteínas plasmáticas, levando a que o tempo de semivida dos fármacos seja maior, havendo consequentemente um maior risco de reações adversas.
- A melatonina de libertação prolongada e a doxepina são os fármacos escolhidos para a manutenção do sono, insónia mista e despertar precoce.
- O uso de melatonina em formulação de libertação imediata é recomendado para o início do sono.
- Em doentes com idade igual ou superior a 55 anos foi aprovado o uso de melatonina na dose de 2 mg

Bibliografia

1. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 10 Setembro de 2023];13(10). Disponível em: [/pmc/articles/PMC8538349/](https://pmc/articles/PMC8538349/)
2. Resultados de inquérito da SPP e da SPMT revelam que os portugueses dormem mal [Internet]. [citado 10 de Setembro de 2023]. Disponível em: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/ci_diamundial-do-sono-2019.pdf
3. Honma S, Ono D, Suzuki Y, Inagaki N, Yoshitawa T, Nakamura W, et al. Suprachiasmatic nucleus: cellular clocks and networks. *Prog Brain Res* [Internet]. 2012 [citado 10 de Setembro de 2023]; 199:129–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877663/>
4. Anaclet C, Fuller PM. Brainstem regulation of slow-wave-sleep. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1 de Junho de 2017 [citado 22 de Fevereiro de 2023]; 44:139–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500870/>
5. Gent TC, Bassetti C la, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1 de Outubro de 2018 [citado 10 de Setembro de 2023]; 52:188–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144746/>
6. Saper D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol* [Internet]. 2013 [citado 10 de Setembro de 2023 106:171–215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290350/>
7. Peng W, Wu Z, Song K, Zhang S, Li Y, Xu M. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science* [Internet]. 4 de Setembro de 2020 [citado 10 de Setembro de 2023];369(6508). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883833/>
8. Lazarus M, Chen JF, Huang ZL, Urade Y, Fredholm BB. Adenosine and Sleep. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 22 de Fevereiro de 2023]; 253:359– 81. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2017_36
9. Sanford LD, Adkins AM, Wellman LL. The Amygdala as a Mediator of Sleep and Emotion in Normal and Disordered States. *J Integr Neurosci* [Internet]. 1 de Novembro de [citado 10 de Setembro de 2023];21(6):163. Disponível em: <https://www.impress.com/journal/JIN/21/6/10.31083/jin2106163/htm>
10. Patel AK, Reddy V, Skumavay KR, Arasjo JF. Physiology, Sleep Stages. *StatPearls* [Internet]. 7 de Setembro de 2022 [citado 28 de Setembro de 2023]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
11. Carskadon MA, Dement WC. Chapter 2-Normal Human Sleep: An Overview.
12. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 15 de Setembro de 2023]; 13(10). Disponível em: <https://pmc/articles/PMC8538349/>
13. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia* [Internet]. 1 de Setembro de 2022 [citado 25 de Fevereiro de 2023];37(7):575–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466801/>
14. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev* [Internet]. 1 de Dezembro de 2018 [citado 25 de Fevereiro de 2023];39(6):990–1028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215696/>
15. Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* [Internet]. 2018 [citado 15 de Setembro de 2023]; 23(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385085/>
16. Lok R, van Koningsveld MJ, Gordijn MCM, Beersma DGM, Hut RA. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *J Pineal Res* [Internet]. 1 de Agosto de 2019 [citado 15 de Setembro de 2023]; 67(1). Disponível em: <https://pmc/articles/PMC6767994/>
17. Wahi S, Einghardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov I v. The inner clock-blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics* [Internet]. 1 de Dezembro de 2019 [citado 15 de Setembro de 2023]; 12(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433569/>
18. Wirz-Justice A, Skene DJ, Münch M. The relevance of daylight for humans. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 6 de Março de 2023];191. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129807/>
19. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmoud AI. Melatonin in Cancer Treatment: Current Knowledge and Future Opportunities. *Molecules* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 15 de Setembro de 2023]; 26(9). Disponível em: <https://pmc/articles/PMC8123278/>
20. Zambetti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev*. 1 de Junho de 2018; 39:12–24.
21. Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-i) in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin* [Internet]. 1 de Junho de [citado 22 de Setembro de 2023]; 14(2):155–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029183/>
22. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Ferrández Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Uch Rosello A, et al. Insomnia in children and adolescents. A consensus document. *Anales de Pediatría (English Edition)* [Internet]. 1 de Março de 2017 [citado 22 de Setembro de 2023]; 86(3): 165.e1–165.e11. Disponível em: <https://www.elsevier.es/pt/an-pedi-17287917360029>
23. MATHESON E, HAINER BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* [Internet]. 1 de Julho de 2017 [citado 22 de Setembro de 2023]; 96(1):29–35. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0701/a29.html>
24. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 1 de Dezembro de 2022; 66:101692.
25. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 15 de Junho de 201 [citado 22 de Setembro de 2023]; 14(6):1017. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC5991956/>

Anexo 5- Certificado Curso Geral Bioderma

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

DÊ PODER À PELE PARA SE
MANTER SAUDÁVEL DE
FORMA DURADOURA

CERTIFICADO CURSO GERAL BIODERMA

Os laboratórios **BIODERMA** certificam que o(a) Exmo.(a) Sr.(a)

Bárbara Oliveira

Participou no **Curso Geral BIODERMA** realizado no AC Hotel by Marriott Porto
no dia 9 de fevereiro de 2023 .

JULIANA SILVA
FORMADORA

BÁRBARA FREIRE
TRAINING MANAGER

A BIOLOGIA AO SERVIÇO DA DERMATOLOGIA
Sabe mais sobre a NACE, empresa parceira que se baseia na ecobiologia, fundadora da BIODERMA, em info@nace.com.pt
Edif. Ramazzotti, Av. do Forte Nº6-4 A, Piso 1 Porto P-085 • 2790-072 Carnaxide - PORTUGAL • Tel: 21 420 51 00 • www.bioderma.pt



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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