U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Anderson Jesus Duran Rendeiro

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Anderson Jesus Duran Rendeiro

Farmácia Cameira

03/02 a 09/03 e 02/05 a 03/08 de 2025

Hospital CUF Porto

10/03 a 01/05 de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Margarida Borges
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Almeida
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Vânia Dantas

Outubro de 2025

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, 17 de setembro de 2025

Anderson Jesus Duran Rendeiro

Resumo

Este documento apresenta o meu relatório do estágio curricular, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. O estágio decorreu em duas partes principais, farmácia comunitária, na Farmácia Cameira, e farmácia hospitalar, no Hospital CUF Porto.

No âmbito da farmácia comunitária realizei 3 atividades que foram relevantes para a minha aprendizagem e desenvolvimento como farmacêutico: uso de fluoroquinolonas associado a um aumento significativo da ruptura do tendão de Aquiles, onde pude analisar os mecanismos responsáveis pelo risco de tendinopatia, e a importância do papel do farmacêutico na identificação de fatores de risco e aconselhamento ao utente; tiocolquicosido e aneuploidia, onde estudei do papel do farmacêutico na implementação de medidas de minimização de riscos relacionadas às implicações do tiocolquicosido na fertilidade e no desenvolvimento fetal; e o uso da di-hexazina para ganho de peso voluntário, onde explorei dos mecanismos de ação relacionados aos receptores da histamina e da serotonina (H1 e 5-HT2) no controlo do apetite e o aconselhamento adequado sobre a toma deste medicamento.

Quanto à farmácia hospitalar, pude desenvolver 3 atividades que foram úteis ao aprofundamento de alguns temas comuns nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF: viscoelásticos na cirurgia oftalmológica, onde analisei e comparei as propriedades e aplicações clínicas dos diferentes tipos de viscoelásticos disponíveis; antídotos de uso hospitalar, onde compilei informação sobre os antídotos disponíveis, incluindo os seus mecanismos de ação e protocolos de emergência; e por último, o ácido tranexâmico como substituto à pasta de cocaína na cirurgia otorrinolaringológica (ORL), onde avaliei as propriedades do ácido tranexâmico (TXA) como alternativa em caso de ruptura da pasta de cocaína.

Por fim, desenvolvi 2 temas: um sobre a desprescrição de benzodiazepinas, onde apresento a importância de estratégias de desprescrição, e realço o papel fundamental do farmacêutico na identificação de uso inadequado e no acompanhamento da descontinuação gradual; e outro sobre o primeiro antagonista seletivo do receptor orexina-2 (OX2R), o seltorexant, para o tratamento da perturbação depressiva major com insónia associada, onde exploro o sistema orexinérgico, os mecanismos fisiopatológicos da depressão e da hiperestimulação, e a potencial integração deste fármaco inovador no contexto terapêutico português.

Agradecimentos

Ao fim destes 5 anos, há muitas pessoas a quem devo agradecer por ter chegado até aqui.

Primeiramente, agradeço à minha mãe, que sempre me apoiou e esteve ao meu lado, em todas as minhas ideias e contratempos.

Agradeço a todos os professoras da Faculdade de Farmácia do Porto, assim como da Universidade de Paris-Saclay, por me terem fornecido tanto conhecimento, e me terem guiado neste percurso.

Agradeço a tomos os meus amigos da Aztec-Zic, que me acolheram tão bem em Paris, e me proporcionaram tantos momentos inesquecíveis; e ao meu amigo João Centeno, que sempre me acompanhou, estando perto ou longe.

Agradeço a toda equipa da Farmácia Cameira, e do Hospital CUF, por me terem proporcionado um estágio de tanta qualidade.

E finalmente, agradeço à minha Eva, a luz dos meus dias, que embora tenha entrado na parte final desta aventura, a tornou na parte mais importante de todas.

Índice geral

Índice de Figuras ..... **vii**

Índice de Tabelas ..... **vii**

Índice de Anexos ..... **vii**

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. ..... **viii**

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular ***1***

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária **1**

Atividade 1: Dispensa de fluoroquinolonas e risco de ruptura do tendão de Aquiles 2

Atividade 2: Tiocolquicosido e Aneuploidia: Papel do Farmacêutico na Dispensa 4

Atividade 3: Uso da di-hexazina para ganho de peso voluntário 6

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar **9**

Atividade 1: Viscoelásticos na Cirurgia Oftalmológica 10

Atividade 2: Antídotos de uso hospitalar 12

Atividade 3: Ácido tranexâmico como substituto à pasta de cocaína na cirurgia ORL 14

Parte 2 – Temas de desenvolvimento ***17***

Tema 1 – Uso Prolongado de Benzodiazepinas: O papel do farmacêutico numa desprescrição eficaz **17**

Tema 2 – Seltorexant **27**

Conclusão global **34**

Bibliografia **34**

Anexos **46**

Anexo 1. 46

Índice de Figuras

Figura 1. Caraterísticas farmacológicas dos receptores GABA-A.....**26**
Figura 2. Magnitude dos sintomas de abstinência durante uma descontinuação de BZDs...**28**
Figura 3. Exemplo de redução hiperbólica (esquerda) vs redução linear (direita)……..**29**
Figura 4. Vias através das quais os neurónios orexina controlam mecanismos cerebrais.....**35**

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar....**18**
Tabela 2. Comparação entre os diferentes viscoelásticos.....**19**
Tabela 3. Doses de benzodiazepinas equivalentes a 10mg de diazepam oral, em mg, segundo o Ashton Manual e a U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline……...**30**
Tabela 4. Exemplo de protocolo de descontinuação de BZDs proposto pela Prof. Heather Ashton.....**31**

Índice de Anexos

Anexo 1. Tabela de Antídotos Farmacológicos: Mecanismos e Aplicações Clínicas.....**44**

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT - 5-hidroxitriptofano

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

EMA - *European Medicines Agency*

GABA - *Gamma-AminoButyric Acid*

H1- Histamina 1

IL - Interleucina

IM - Intra-muscular

IRSN - Inibidor da recaptura da serotonina e noradrenalina

ISRS - Inibidor selectivo da recaptura da serotonina

IV - Intra-venoso

NDMA - N-Nitrosodimetilamina

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

ORL - Otorrinolaringologia

REM - *Rapid eye movement*

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TNF - *Tumor necrose factor*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Cameira é uma pequena farmácia situada na Rua do Heroísmo nº90 e está aberta de segunda a sexta das 8.30h às 20.00h, ao sábado das 8.30h às 19.00h e ao domingo das 10.00h às 18.00h. Devido às suas dimensões, localização e características sociais da sua população, é uma farmácia com uma maioria de clientes regulares, e com a maior parte do seu volume de vendas proveniente de medicamentos sujeitos a receita médica.

A equipa, constituída pela Diretora Técnica Vânia Dantas, duas farmacêuticas e uma técnica de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia, disponibiliza serviços de vacinação, administração de injetáveis, medição de glicémia e colesterol, medição da pressão arterial, além da dispensa de medicamentos.

A farmácia é constituída por dois espaços, o principal, com 4 balcões de atendimento e com exposição dos produtos de dermocosmética e medicamentos não sujeitos a receita médica, e o armazém nas traseiras, com os medicamentos, o balcão de preparação de manipulados e o local de receção das encomendas.

O estágio na Farmácia Cameira decorreu do 3 de fevereiro ao 8 de março, com interrupção para o estágio de farmácia hospitalar, e recomeçou no dia 2 de maio até ao 3 de agosto.

2-Cronograma e sua explicação

No início do estágio tive a possibilidade de me familiarizar com a equipa e conhecer a organização da farmácia, através da receção e arrumação de encomendas, controlo de stocks e prazos de validade, bem como a realização de devoluções quando necessário. De seguida, pude aprender a abordagem ao utente e as funcionalidades do sistema informático (Sifarma) através da observação do atendimento prestado pela equipa. Após este período inicial, comecei os meus primeiros atendimentos supervisionados, passando gradualmente ao atendimento autónomo, com dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita

médica, verificação das interações e aconselhamento farmacêutico. Durante o estágio realizei também a medição de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a pressão arterial, a glicémia e o colesterol e colaborei em algumas iniciativas de marketing e promoção de produtos, sobretudo de carácter sazonal. Por fim, tive a oportunidade de assistir a formações na área do sono, da saúde capilar e a apresentação detalhada de várias gamas de produtos disponíveis na farmácia.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Dispensa de fluoroquinolonas e risco de ruptura do tendão de Aquiles

As fluoroquinolonas são uma classe de antibióticos de largo espectro, eficazes em diversas infeções bacterianas, mas que são associadas a efeitos indesejáveis duradouros, incapacitantes e potencialmente irreversíveis. Vários países da União Europeia estabeleceram mudanças na rotulação das caixas de fluoroquinolonas, devido à severidade destes efeitos. Contudo, a *European Medicines Agency* (EMA) sugere que as fluoroquinolonas continuam a ser usadas fora das recomendações estipuladas (1).

Durante o meu estágio na Farmácia Cameira, foquei-me em garantir uma dispensa segura das fluoroquinolonas. Esta atividade visa detalhar os riscos das fluoroquinolonas, sobretudo o de ruptura do tendão de Aquiles, e sugerir formas de como o farmacêutico pode certificar a segurança do paciente durante a dispensa deste antibiótico.

O risco de ruptura do tendão é um dos efeitos secundários mais conhecidos das fluoroquinolonas, sobretudo, a ruptura do tendão de Aquiles, que pode ser irreversível, e ser incapacitante a longo prazo, causando efeitos nefastos e duradouros ao paciente. O uso de fluoroquinolonas aumenta em 61% a taxa de incidência da ruptura de qualquer tendão, e aumenta em 214% a taxa de incidência de ruptura do tendão de Aquiles (taxas ajustadas relativamente ao grupo não exposto). Adicionalmente, a toma concomitante de corticosteroides orais aumenta dramaticamente esta última taxa, em 1836% (2). Pacientes com mais de 60 anos, com insuficiência renal ou histórico prévio de tendinite ou ruptura do tendão têm também um risco acrescido, e as precauções devem ser redobradas (2).

O aumento deste risco acontece por vários mecanismos celulares e moleculares que comprometem a integridade do tendão. As fluoroquinolonas afetam diretamente os tenócitos, diminuindo a sua capacidade de se multiplicar e aumentando diretamente a sua

apoptose, tando dos tenócitos maduros como das células estaminais progenitoras do tendão, o que predispõe à degeneração do tendão e à ruptura (3-5).

Outro fator importante é o aumento da atividade das metaloproteinases (MMP) da matriz extracelular (MMP-1, MMP-2 e MMP-3), que degradam o colagénio tipo I, a principal proteína responsável pela resistência do tendão, e que também levam à degradação de proteoglicanos e outras proteínas estruturais, importantes para a integridade do tendão. Ao mesmo tempo, as fluoroquinolonas inibem os genes responsáveis pela síntese de colagénio nos tenócitos e impactam negativamente a ação da scleraxis, uma proteína que funciona como fator de transcrição e é essencial para o desenvolvimento e o funcionamento de vários tecidos conjuntivos, incluindo tendões e cartilagem (3, 6).

O stress oxidativo gerado pelas fluoroquinolonas também desempenha um papel importante. A produção de radicais livres danifica o DNA mitocondrial, levando a uma diminuição da produção de energia nas células. Esta diminuição da função das mitocôndrias provoca a paragem do ciclo celular, a diminuição da proliferação dos tenócitos e aumenta a susceptibilidade das células afetadas à morte celular. Este ambiente celular disruptivo torna o tendão mais vulnerável, sobretudo em pessoas idosas ou em tendões previamente lesionados, que já possuem uma capacidade de reparação diminuída (7).

Além disso, as fluoroquinolonas podem ativar citocinas inflamatórias, como a IL-1β e o TNF-α, que em conjunto com as MMPs intensificam a degradação da matriz extracelular do tendão. Do ponto de vista histológico, observam-se fibras de colagénio desorganizadas, substituição do colagénio tipo I por colagénio tipo III (mais frágil), menor vascularização e, portanto, pior capacidade de regeneração (3, 6).

Ao balcão, o farmacêutico tem um papel importante na dispensa de fluoroquinolonas, tanto para a saúde do paciente como para a saúde pública. O farmacêutico deve confirmar a estrita necessidade da prescrição de uma fluoroquinolona, não só pelos riscos de ruptura do tendão, como visto anteriormente, mas também pelo risco de resistência às fluoroquinolonas (8, 9).

Durante a dispensa, é importante perguntar se o paciente tem ou já teve algum problema relacionado aos tendões, e sobretudo se está a utilizar ou utilizou recentemente corticosteroides por via oral ou injetável. Outro ponto essencial é questionar a presença atual de dor, inchaço ou limitação de movimento em algum músculo ou tendão que pudesse mascarar os sintomas iniciais de tendinopatia relacionada à fluoroquinolona. Também se deve investigar se o paciente é atleta ou está envolvido em atividades físicas intensas, pois para estes pacientes, o impacto da ruptura de um tendão tende a ser mais oneroso (10). Por fim, é fundamental alertar o paciente sobre os sinais de alerta e aconselhá-lo a interromper

imediatamente a medicação ao primeiro sinal de desconforto no tendão (dor, inchaço, rigidez, fraqueza, estalo audível, hematomas, diminuição da função), independentemente de o problema ser no tendão de Aquiles ou noutro qualquer; e fundamentalmente, procurar ajuda médica com urgência caso esses sinais apareçam (1).

Estes sintomas tendem a aparecer nos primeiros 2 dias de tratamento, mas o risco continua aumentado durante pelo menos 60 dias após o fim do tratamento (2). Em relação à toma concomitante de corticosteroides, vale ressaltar que os estudos disponíveis se focam especificamente na forma oral e injetável, contudo, a administração tópica ou por inalação também leva à absorção plasmática da substância, especialmente em doses elevadas ou quando aplicados numa zona extensa do corpo. Assim, prevenção e cautela são as melhores ações nesses cenários e os casos devem ser analisados com cuidado (11-13).

Em suma, a ruptura de um tendão induzida por uma fluoroquinolona é rara, mas é um risco grave e incapacitante, com repercussões sérias e a longo termo na vida da pessoa. Com esta atividade aprendi e partilhei com os meus colegas da Farmácia Cameira este risco das fluoroquinolonas, e apresentei algumas perguntas práticas que poderão ser feitas ao paciente de forma a garantir a dispensa mais segura possível.

Atividade 2: Tiocolquicosido e Aneuploidia: Papel do Farmacêutico na Dispensa

Contextualização

Durante o estágio em farmácia comunitária, foi frequente a dispensa de tiocolquicosido, oral e injetável, e outros medicamentos contendo tiocolquicosido. Em novembro de 2013, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA emitiu restrições significativas para o uso do tiocolquicosido, um relaxante muscular, motivadas por novas evidências que demonstraram que o seu metabolito M2 (SL59.0955) pode causar aneuploidia, uma alteração no número normal de cromossomas nas células em divisão (14, 15). Esta ação foi desencadeada quando a Agência Italiana de Medicamentos (AIFA) reportou dados experimentais mostrando que o tiocolquicosido era metabolizado numa substância capaz de causar dano às células durante a divisão celular (16). A aneuploidia é um fator de risco para danos fetais, aborto espontâneo, redução da fertilidade masculina e, teoricamente, pode aumentar o risco de desenvolvimento de cancro (17). O CHMP concluiu que os níveis de M2 após administração oral de tiocolquicosido nas doses recomendadas já eram suficientes para causas aneuploidia (14, 15).

Desenvolvimento

As restrições implementadas em 2014 limitaram o uso do tiocolquicosido (oral e intramuscular) a situações muito específicas: tratamento adjuvante de contracturas musculares dolorosas em patologias vertebrais agudas, apenas em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos. As doses máximas foram estabelecidas em 8 mg de 12 em 12 horas por via oral, durante o máximo de 7 dias consecutivos e 4 mg de 12 em 12 horas por via intramuscular durante o máximo de 5 dias. Simultaneamente, foram introduzidas contraindicações absolutas para a gravidez, aleitamento, mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contracetivos eficazes, crianças com menos de 16 anos e tratamento de condições crónicas (14). O metabolito M2 do tiocolquicosido afecta o processo normal de divisão celular, resultando numa distribuição desigual dos cromossomas nas células. Este risco de aneuploidia ocorre a níveis de exposição próximos daqueles alcançados com a dose oral máxima recomendada de 8 mg duas vezes por dia. A aneuploidia representa um risco significativo para a fertilidade humana e desenvolvimento fetal, já que células com número anormal de cromossomas podem afetar a viabilidade do embrião e do feto. O risco aumenta com doses elevadas e exposição prolongada, o que justifica as restrições impostas quanto à duração do tratamento (16, 17).

Papel do Farmacêutico Comunitário

O farmacêutico comunitário possui responsabilidades legais precisas aquando da dispensa do tiocolquicosido, conformemente às normas descritas pelo INFARMED. O farmacêutico deve verificar que a receita respeita as indicações aprovadas (contracturas musculares em patologias vertebrais), as doses máximas, a duração do tratamento estipulada, a idade do paciente (>16 anos) e a ausência de contraindicações (15). A validação farmacêutica destas prescrições assume neste caso uma importância particular, tendo em conta a frequência com que são observadas prescrições inadequadas, como demonstrado por um inquérito da EMA, que evidenciou lacunas no conhecimento dos 651 médicos interrogados, sobre as restrições: 36,8% desconhecia a indicação aprovada; 21,1% desconhecia dose máxima e duração; 50,9% não tinha conhecimento da contraindicação da prescrição em mulheres em idade fértil que não usem métodos contraceptivos e 12,4% da contraindicação da prescrição a grávidas (18). O aconselhamento no balcão deve avaliar o respeito das normas impostas pela EMA e pelo INFARMED, e em caso de constatação de prescrição a uma mulher grávida ou em idade fértil que não use contracepção eficaz, o farmacêutico deve fornecer uma explicação sobre o risco de aneuploidia e as suas consequências, e deve aconselhar a paciente a consultar

novamente o médico. Adicionalmente, mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante pelo menos 1 mês após o fim do tratamento, e os homens devem fazê-lo durante pelo menos 3 meses, devido ao desfasamento entre a espermatogénese e a disponibilidade funcional dos espermatozoides (19).

Conclusão

O caso do tiocolquicosido ilustra perfeitamente a evolução da prática clínica moderna, onde o farmacêutico adquire um papel central na implementação de medidas de minimização de riscos, baseadas nas orientações das autoridades de saúde nacionais e europeias. Para além disso, a identificação tardia do risco de aneuploidia ligado ao tiocolquicosido, décadas após o início da sua comercialização, demonstra a importância da farmacovigilância a da necessidade de manter-se atualizado, tanto para médicos como para farmacêuticos.

Atividade 3: Uso da di-hexazina para ganho de peso voluntário

Contextualização

Durante o meu estágio na Farmácia Cameira, tive a possibilidade de dispensar a di-hexazina (Viternum®) a um paciente com muita dificuldade a ganhar peso. Este paciente apresentava-se hesitante e com dúvidas, pelo que tive a oportunidade de o aconselhar.

A di-hexazina, também conhecida como ciproeptadina em outros países, é um anti-histamínico de primeira geração, antagonista do receptor H1 e também antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT2. Originalmente, em 1959, foi desenvolvida como um medicamento antialérgico, mas desde a década de 1970 que se reconhecem os seus efeitos estimulantes do apetite, de maneira a que hoje é usada no tratamento de pacientes com baixo peso e malnutridos (20, 21). O aconselhamento na farmácia comunitária torna-se relevante por ser um local de contacto próximo com o paciente, que permite a identificação precoce de efeitos secundários mais sérios da di-hexazina. Compreender o mecanismo de ação e os riscos deste fármaco permitem um aconselhamento farmacêutico ao balcão mais adequado e o pleno aproveitamento dos efeitos terapêuticos.

Desenvolvimento

O ganho de peso associado à di-hexazina é atribuído ao seu antagonismo dos receptores H1 e dos receptores 5-HT2. A histamina, quando libertada no hipotálamo posterior, liga-se aos

receptores H1 nos neurónios, o que ativa sinalizações intracelulares que provocam a libertação de ocitocina, hormona libertadora de corticotrofina (CRH), hormona libertadora de tirotrofina (TRH) e nesfatina-1, que são neuropeptídeos responsáveis pela regulação da fome e da saciedade (22, 23). Adicionalmente, a histamina é importante para a deteção e regulação da leptina, a hormona da saciedade, ou seja, sem a sinalização da histamina, a saciedade causada pela leptina é menor (24). Para além disso, a serotonina, através dos receptores 5-HT2C no hipotálamo induz a libertação da α-MSH (hormona estimulante de alfa-melanócitos), um neuropeptídeo anorexigénico, que por sua vez ativa a via do receptor hipotalâmico da melanocortina 4 (MC4R), resultando num maior gasto de energia e na supressão do apetite (25, 26). Assim, o uso de um fármaco antagonista dos receptores H1 e 5-HT2 inibe estes mecanismo responsáveis pela supressão do apetite, levando a uma menor saciedade e maior ingestão de alimentos, e ao subsequente ganho de peso (27, 28).

Devido ao complexo perfil farmacológico deste medicamento, é necessário um aconselhamento adequado relativamente aos benefícios terapêuticos e aos efeitos secundários. Os efeitos adversos mais frequentes incluem a sedação e sonolência, presentes na maior parte dos pacientes e ocorrem geralmente na primeira semana de tratamento. A di-hexazina possui também efeitos anticolinérgicos: boca seca, obstipação, retenção urinária, visão turva e taquicardia e podem também ocorrer complicações neurológicas como confusão, agitação, alucinações e convulsões, particularmente em pacientes idosos; efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vómitos e desconforto epigástrico, e finalmente manifestações cardiovasculares como hipotensão, palpitações e prolongamento do intervalo QTc. Assim, a di-hexazina tem contraindicação absoluta em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica com estenose, hiperplasia da próstata sintomática, obstrução do colo da bexiga e obstrução piloroduodenal. Adicionalmente, ainda são necessárias precauções com pacientes com arritmia e hipertensão, asma, hipertiroidismo, e insuficiência renal; já pacientes idosos requerem particular atenção por serem mais sensíveis aos efeitos atropínicos (anticolinérgicos) da di-hexazina, apresentando maior risco de queda, de comprometimento cognitivo e retenção urinária (29, 30).

Conclusão

Existe hoje evidência robusta que sustenta o uso da di-hexazina como um estimulante do apetite, para ganho de peso intencional, com uma revisão sistemática que demonstra uma eficácia consistente em diferentes populações e diferentes situações clínicas (27). O farmacêutico possui o conhecimento clínico necessário para aconselhar os pacientes que

comecem o uso deste medicamento, e os assegurar da eficácia e segurança do tratamento. A proximidade com o paciente confere também a possibilidade de identificar se o paciente se encontra em algum dos grupos aos quais a toma da di-hexazina é contraindicada, e de encaminhar os pacientes que necessitem de apoio psiquiátrico para tratar uma condição subjacente. Consequentemente, o farmacêutico comunitário pode desempenhar um papel fundamental na educação e reabilitação nutricional e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes por meio de intervenções farmacêuticas informadas.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu no Hospital CUF Porto entre 10 de março e 2 de maio de 2025, sob a orientação do Dr. Pedro Miguel Almeida.

O Hospital CUF Porto foi inaugurado em 2010, está localizado na Estrada da Circunvalação, no Porto e é o maior hospital privado do Norte de Portugal. O hospital oferece diversas especialidades médicas e serviços distintos, destacando-se a maternidade, a unidade de cuidados intensivos neonatais, a oncologia e o atendimento permanente de adultos e crianças.

Os serviços farmacêuticos ficam no piso -1, junto ao cais de descarga, o que facilita a receção das encomendas. Funcionam de segunda a sexta-feira, das 8h às 20h, e aos sábados, das 9h às 17h. A equipa é coordenada pela Diretora Técnica, Dra. Ana Vinagre, e é composta por 9 farmacêuticos, uma farmacêutica adjunta responsável pelos ensaios clínicos e 6 auxiliares de ação médica.

A farmácia está organizada em três áreas principais. A área de oncologia é responsável pela validação de protocolos e pela preparação de medicamentos citotóxicos e anticorpos monoclonais em câmara de fluxo laminar. A distribuição clínica envolve a validação das prescrições, o acompanhamento da terapêutica dos pacientes internados, a reconciliação da medicação e a preparação da dose unitária. A distribuição logística inclui a receção de encomendas, o armazenamento e a distribuição de medicamentos de uso restrito, como estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e o misoprostol. Além destas áreas, existem também a sala de ensaios clínicos, o laboratório para manipulados não estéreis e reembalagem, e os espaços de apoio à equipa.

Durante o estágio tive oportunidade de passar pelas três áreas, conhecer o funcionamento dos serviços farmacêuticos e observar as diferentes tarefas executadas diariamente pela equipa.

2-Cronograma e sua explicação

Abaixo estão descritas as atividades realizadas durante o meu estágio no Hospital CUF.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Área	10/03–21/03	24/03–11/04	14/04–02/05	Atividades realizadas
Clínica	X			Acompanhamento farmacoterapêutico, preparação da unidose, reunião da UCIP, preparação do colutório de Nistatina
Oncologia		X		Citotóxicos e anticorpos monoclonais, separação da medicação oral para doentes oncológicos
Logística			X	Circuito de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados, dispensa controlada de Misoprostol, gestão de encomendas, inventário semanal, controlo de prazos de validade nos carros de emergência

3 - Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Viscoelásticos na Cirurgia Oftalmológica

Os viscoelásticos oftálmicos são dispositivos cirúrgicos em forma de gel injetável, compostos de ácido hialurónico ou substâncias similares, que são utilizados em intervenções oftálmicas, como a cirurgia de catarata ou do glaucoma, para proteger o endotélio, estabilizar a estrutura do olho e melhorar a visibilidade do cirurgião, ao manter os espaços e amortecer os movimentos dos instrumentos. Estes dispositivos foram introduzidos na década de 1970, e são hoje componentes imprescindíveis de diversas cirurgias oftálmicas (31).

Esta atividade explora os diferentes tipos de viscoelásticos disponíveis no Hospital CUF, as suas propriedades físico-químicas, aplicações clínicas específicas, os benefícios e desafios associados a cada categoria, e também os critérios para seleção do produto ideal para cada cenário cirúrgico [Tabela 2].

Na cirurgia da catarata, durante a facoemulsificação (etapa em que o cristalino é emulsionado com ultrassons e aspirado do olho), os viscoelásticos servem para manter com precisão a câmara anterior suficientemente aberta e sem colapsar e funcionam como uma barreira protetora para o endotélio corneano contra os traumas mecânicos e térmicos associados ao ultrassom, permitindo que o cirurgião realize manobras com maior rigor e segurança. Esta proteção é essencial, pois o endotélio corneano possui uma capacidade de regeneração limitada (32).

Tabela 2. Comparação entre os diferentes viscoelásticos (31-36).

Produto	Provisc	DuoVisc	Viscoat	Healon GV	9G Visc 1.4%*
Indicações	Cirurgia de catarata rotineira	Cirurgia de catarata com técnica "soft-shell"	Cataratas densas, endotélio comprometido	Casos desafiantes que exigem câmara estável	Casos que necessitam de alta viscosidade
Vantagens	Mantém a profundidade da câmara ocular, fácil remoção	Combina benefícios dos OVDs coesivos e dispersivos	Excelente proteção endotelial	Mantém profundidade da câmara ocular, alta elasticidade	Equilíbrio entre a manutenção dos espaços e a proteção endotelial
Desvantagens	Menor proteção endotelial	Mais difícil de remover do que OVDs coesivos isolados	Remoção difícil, pode causar aumento da PIO	Pode ser muito viscoso para alguns procedimentos	Pode não ser ideal para casos endoteliais muito delicados
Características Físicas	Coesivo, alta viscosidade, alta elasticidade	Duplo: Coesivo (alta viscosidade) + Dispersivo (baixa viscosidade)	Dispersivo, baixa viscosidade, alta capacidade de revestimento	Altamente coesivo, viscosidade ultra-alta, alta elasticidade	Coesivo, alta viscosidade, reologia estável
Facilidade de Aplicação	Fácil de aplicar e remover	Requer sequenciamento preciso (técnica "soft-shell")	Permanece bem no lugar durante mais tempo	Fácil de injetar, mantém bem a profundidade	Aplicação fácil, boa manutenção da câmara
Análise Custo-Benefício	Custo moderado, eficaz para casos padrão	Custo mais alto, mas adiciona proteção endotelial	Pode ser custo-eficaz em casos complexos, mas a remoção é difícil	Custo mais elevado, mas proporciona melhor controlo da estabilidade do olho	Custo moderado, alternativa viável ao Healon GV

Notas: OVD: *Ophthalmic Viscosurgical Devices;* PIO: Pressão Intraocular; *1.4% de hialuronato de sódio; GV: *Greater Viscosity*

Em termos de desempenho, podemos fazer a seguinte comparação em relação às finalidades de cada um dos viscoelásticos:

- Manutenção de espaço: Healon GV > Duovisc > Provisc > 9G-Visc > Viscoat
- Proteção endotelial: Viscoat > DuoVisc > 9G-Visc ≈ Provisc

Os viscoelásticos podem ser classificados em dois grupos: coesivos e dispersivos, e cada um possui características distintas, com vantagens e desvantagens, determinantes na escolha do produto adequado a cada cirurgia específica. A classificação baseia-se nas propriedades reológicas das moléculas: a viscosidade, elasticidade e coesividade (33).

Os viscoelásticos coesivos são o standard na cirurgia oftálmica e caracterizam-se por uma viscosidade alta e um elevado peso molecular, o que lhes confere boa capacidade de manter os espaços do olho e afastar os tecidos, além de permanecer numa massa única durante a cirurgia o que os torna mais fáceis de remover no fim da cirurgia.

Os viscoelásticos dispersivos possuem uma viscosidade e peso molecular inferior aos coesivos e por isso proporcionam uma melhor aderência às estruturas intraoculares e uma maior proteção do endotélio corneano, o que é a sua maior vantagem. No entanto, eles tendem a fragmentar-se durante a cirurgia e são mais difíceis de remover completamente. Eles são utilizados quando a proteção endotelial é o imperativo da cirurgia, devido a uma contagem endotelial reduzida ou uma córnea comprometida (37).

Uma terceira categoria são os viscoelásticos dispersivo-viscosos, como o DuoVisc, que tem características intermédias. O Duovisc foi aprovado em 2015, e combina as vantagens dos viscoelásticos coesivos e dispersivos, oferecendo ao mesmo tempo a manutenção adequada dos espaços e a proteção endotelial eficaz. Isto torna-o um viscoelástico polivalente, competente em vários tipos de cirurgia, e cada vez mais utilizado hoje em dia (38).

Em suma, os viscoelásticos são instrumentos essenciais na cirurgia oftálmica, e conhecer as características de cada um permite uma escolha mais informada do viscoelástico adaptado a cada intervenção. Ademais, cada cirurgião tem um viscoelástico de preferência, aquele com que está mais habituado a trabalhar e com o qual tem mais experiência e se sente mais confortável, o que por vezes se sobrepõe à escolha pelas características técnicas do produto.

Esta atividade forneceu à equipa dos Serviços Farmacêuticos da CUF Porto uma visão mais ampla e estruturada de todos os viscoelásticos disponíveis, das características, vantagens e desvantagens de cada um, facilitando a compreensão de cada escolha e fornecendo informações relevantes para futuras recomendações em caso de dúvida.

Atividade 2: Antídotos de uso hospitalar

No ambiente hospitalar, especialmente nas unidades de urgência e cuidados intensivos, as situações de intoxicação medicamentosa, sobredosagem e eventos adversos hemorrágicos associados a anticoagulantes exigem intervenções farmacológicas específicas e imediatas. Estas emergências podem ser fatais, e exigem que os profissionais de saúde estejam preparados para agir de forma rápida e segura.

Durante o estágio no Hospital CUF, realizei uma atividade de compilação e apresentação científica sobre o uso adequado de agentes de reversão, também chamados de antídotos, em contextos de emergências médicas. A atividade teve como objetivo compreender, reunir e divulgar o conhecimento atual sobre quatro agentes essenciais na reversão de efeitos adversos graves de medicamentos: o andexanet alfa, octaplex, naloxona e flumazenil.
Adicionalmente, criei uma tabela exaustiva, com o modo de utilização de todos os agentes de reversão disponíveis nos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF, que foi posteriormente afixada em local visível para consulta rápida. [Anexo 1]

1. Andexanet Alfa

O andexanet alfa é um agente de reversão específico para os inibidores do fator de coagulação Xa, como o apixabano e o rivaroxabano. O andexanet age sequestrando os inibidores do fator Xa, impedindo que se liguem ao seu receptor e exerçam atividade anticoagulante (39). Assim, o andexanet alfa diminui de forma significativa a atividade dos inibidores do fator Xa, e é eficaz no controlo de hemorragias (40, 41). No entanto, o seu uso está associado a um aumento da ocorrência de eventos trombóticos (10,3% vs 5,6%, em relação ao Octaplex), sendo usado apenas quando a reversão da anticoagulação é necessária devido a hemorragia com risco de vida ou quando é incontrolável (42).

2. Octaplex (Concentrado de Complexo de Protrombina – PCC)

O Octaplex contém os fatores II, VII, IX e X, e tem um início de ação rápido. É indicado para a reversão da anticoagulação por antagonistas da vitamina K, como a varfarina, em casos de hemorragia grave ou em cirurgias de urgência. O octaplex também é indicado em casos de deficiências dos fatores de coagulação, e em situações onde apenas a administração de vitamina K não seja suficiente (43). Segundo as orientações do fabricante, aprovadas pelo INFARMED, o uso do Octaplex deve seguir instruções estritas e ser autorizado por um médico experiente ou hematologista. A administração deve ser evitada em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina, e necessita vigilância acrescida em pacientes com histórico de trombose, doença coronária ou doença hepática (44).

3. Naloxona

A naloxona é um antagonista dos receptores aos opióides, utilizado principalmente em situações de emergência para tratar overdoses de opióides. A sua principal ação é reverter os efeitos tóxicos dos opióides, especialmente a depressão respiratória, e evitar complicações graves como paragem cardiorrespiratória. Também pode ser usada para diagnóstico de overdose de opióides, e para reverter a depressão respiratória em recém-nascidos durante o

parto, que pode ser causada pelo uso de opióides pela mãe durante a gravidez. A naloxona está disponível em várias formulações (IV, IM, intranasal), o que torna sua aplicação mais simples em diferentes situações, sendo fundamental para a reversão de overdoses. Ainda, a naloxona possui uma semi-vida curta (30–45 minutos), o que pode levar ao retorno da depressão respiratória caso não seja readministrada, sobretudo com opióides de longa duração. Além disso, em pacientes com doença cardíaca ou que usem medicamentos cardiotóxicos, a administração deve ser feita com cautela devido ao risco de complicações cardiovasculares (45).

4. Flumazenil

O flumazenil é um antagonista das benzodiazepinas (BZDs) e moléculas relacionadas (*z-drugs*). Ele inibe seletivamente, por competição, o sítio de ligação das BZDs ao recetor GABA-A, revertendo os efeitos exercidos no sistema nervoso central. O seu uso é restrito ao meio hospitalar, visto que o flumazenil pode induzir crises convulsivas, que podem ser fatais quando administrado em pacientes que tomem simultaneamente BZDs e antidepressivos tricíclicos e pode também induzir convulsões em pacientes dependentes de BZDs. A depressão do sistema nervoso central induzida por BZDs raramente é fatal, e por isso o uso do flumazenil deve ser delicadamente ponderado em relação ao potencial risco (46, 47). Atualmente o flumazenil é principalmente utilizado para reverter overdoses de BZDs com risco de vida associado, e para reverter o coma pós-operatório em caso de sobredosagem de BZDs, na população adulta e pediátrica. Além disso, o flumazenil acelera a recuperação da sedação após procedimentos cirúrgicos simples e diminui o período de monitorização pós-operatória, resultando numa alta mais célere do paciente (48).

Esta atividade permitiu reunir e organizar o conhecimento científico e clínico sobre os agentes de reversão mais usados na prática hospitalar. A atividade mostrou-se relevante e útil no contexto dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF, onde a tomada de decisão rápida, segura e fundamentada pode definir o prognóstico do paciente. A análise detalhada dos mecanismos de ação, evidência clínica e protocolos terapêuticos fortaleceu a minha competência profissional na área da toxicologia de urgência.

Atividade 3: Ácido tranexâmico como substituto à pasta de cocaína na cirurgia ORL

Na prática da cirurgia, o controlo eficaz do sangramento é um desafio constante, pois está diretamente ligado ao prognóstico do paciente, à duração do procedimento, à necessidade de transfusões e aos custos hospitalares da operação. Devido a uma dificuldade de

aprovisionamento da pasta de cocaína em Portugal, o principal agente hemostático na cirurgia ORL, foi necessário encontrar soluções alternativas para o controlo do sangramento. Nos últimos anos, o ácido tranexâmico (TXA) mostrou-se como uma ferramenta terapêutica importante no âmbito da cirurgia hospitalar, devido à sua eficácia, baixo custo e segurança. A nível internacional, organismos de referência como o *Joint Royal Colleges* e o *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) têm emitido recomendações para a sua utilização sistemática em contextos específicos, tanto em adultos como na população pediátrica (49).

Durante o estágio realizado no Hospital CUF, desenvolvi uma análise e apresentei oralmente as recomendações sobre o uso do ácido tranexâmico em diferentes contextos cirúrgicos, conforme o conhecimento atual. O objetivo foi aprofundar o conhecimento sobre o uso do TXA no contexto cirúrgico como uma eventual alternativa à pasta de cocaína, não só como uma possibilidade durante a ruptura, mas também como uma alternativa a longo prazo, de custo reduzido e igualmente eficaz; na cirurgia ORL e também no contexto cirúrgico geral.

O TXA, tendo-se demonstrado seguro e eficaz na redução de hemorragias, deve ser considerado em todos os adultos submetidos a cirurgias hospitalares, segundo o *Joint Royal Colleges*. A via intravenosa é a recomendada, com a administração de 1 grama de TXA por injeção intravenosa lenta no início e no fim da cirurgia. A primeira dose deve ser administrada imediatamente antes da incisão cutânea, e a segunda deve ser administrada logo após o fim da cirurgia, de maneira a garantir a manutenção do efeito antifibrinolítico durante todo o procedimento. Em relação à população pediátrica, o Comité de Medicamentos do *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) recomenda um esquema adaptado ao peso da criança. Nestes casos, deve ser administrada uma dose de ataque de 15 mg/kg de TXA (máx. 1 g) durante 10 minutos, seguida de 2 mg/kg por hora como dose de manutenção, que deve ser descontinuada no fim da cirurgia. Importa ainda referir que, segundo o RCPCH, crianças com mais de 12 anos devem receber a dose recomendada para adultos (50). Apesar da sua eficácia, o uso de ácido tranexâmico apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Existe risco de acumulação em doentes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min) e doses elevadas podem provocar convulsões, devendo ser evitadas (51). No entanto, os estudos disponíveis não mostram aumento do risco de convulsões ou de eventos trombóticos com as doses habitualmente recomendadas. Ademais, um histórico de eventos tromboembólicos não constitui contraindicação absoluta ao uso do TXA (52). A posologia indicada é suficiente para inibir a fibrinólise, sem necessidade de recorrer a doses mais elevadas, e o fármaco não

exige ajuste em doentes medicados com anticoagulantes (53). Outro ponto relevante é o seu baixo custo, que contribui para a redução dos custos da cirurgia, sobretudo quando comparado ao custo de potenciais transfusões de sangue. Além da via intravenosa, o TXA pode também ser administrado topicamente, sobretudo em contexto cirúrgico ORL. A aplicação pré-operatória pode ser realizada através de algodão ou gaze embebidos em TXA a 5%, colocados nas cavidades nasais aproximadamente 10 minutos antes da incisão, com o objetivo de reduzir a hemorragia inicial (54, 55). Já durante o ato cirúrgico, em casos de procedimentos prolongados (superiores a 35 minutos), pode ser feita irrigação das cavidades com uma solução de TXA (1–3 g em 100 mL de solução salina), eficaz no controlo de hemorragias difusas (56).

Esta análise sobre o uso do ácido tranexâmico revelou a utilidade clínica e económica da sua utilização. O TXA mostrou ser um recurso simples, seguro e altamente eficaz na redução de sangramentos, diminuindo a necessidade de transfusões e podendo ser usado como um substituto à pasta de cocaína. Além disso, por não ser um fármaco controlado, tem o potencial de diminuir o ónus dos Serviços Farmacêuticos da CUF e também do pessoal médico.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso Prolongado de Benzodiazepinas: O papel do farmacêutico numa desprescrição eficaz

As benzodiazepinas (BZDs) são uma classe de fármacos amplamente usados para tratar diversos problemas de saúde, como ansiedade, insónia, epilepsia, abstinência alcoólica, entre outros. Elas possuem benefícios claros no tratamento da sintomatologia aguda destas doenças, no entanto, com o uso prolongado, causam novos problemas que necessitam atenção. O uso a longo prazo está associado à perda de eficácia e expõe o paciente a um risco acrescido de queda e fraturas (57), declínio cognitivo, dependência física e psicológica, perdas de memória, e potencialmente demência (58, 59).

Em 2001, 8.9% da população portuguesa consumia benzodiazepinas regularmente (60), sendo a percentagem atual presumivelmente mais alta, entre 10 a 15% (61). Na população idosa, este número é maior, embora não seja conhecido a nível nacional. Um estudo na Região do Minho mostrou uma prevalência de 37.9% (62), enquanto que outro na cidade da Covilhã chegou ao valor de 58.9% (63). Naturalmente, este número varia entre as populações estudadas, e é frequentemente maior em pacientes institucionalizados (64).

Este tema torna-se relevante para o farmacêutico, já que a farmácia comunitária é o ponto de contacto mais comum destes pacientes com um profissional de saúde, através de interações regulares e do estabelecimento de uma relação de confiança com o paciente.

Em Portugal, o uso prolongado de benzodiazepinas representa um verdadeiro desafio de saúde pública, já que o nosso país apresenta os maiores níveis de consumo da OCDE (61). A farmácia comunitária, com programas estruturados de desprescrição em articulação com os Centros de Saúde, pode reduzir o consumo global, aliviar custos do SNS e melhorar a qualidade de vida dos utentes. De facto, intervenções simples, com o envio de cartas de cartas ao utente, pelo médico de família, “com informação atualizada e relevante acerca dos riscos do consumo de BZD e uma "via verde" de referenciação para o médico dos utentes interessados na descontinuação”, já se mostraram úteis em reduzir o consumo de benzodiazepinas (65). A integração do farmacêutico neste modelo, o tornaria certamente mais eficaz, pois é o farmacêutico aquele que mais tem contacto com o paciente, e aquele que mais rapidamente pode identificar um uso inadequado, ou uma vontade de parar o uso de benzodiazepinas, podendo então encaminhar o paciente ao médico. O foco deste tema é

então ressaltar o papel fundamental que o farmacêutico pode ter no acompanhamento de pacientes tratados com benzodiazepinas, e detalhar científica e clinicamente os mecanismos e estratégias para uma desprescrição eficaz.

As BZDs ligam-se alostericamente ao receptor GABA-A, na interface entre a subunidade alfa (α) e a subunidade gama (γ). Quando o GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central se liga ao seu receptor (GABA-A), e uma BZD está presente, o canal de cloro abre com mais frequência, resultando num maior influxo de iões cloro no neurónio, que se hiperpolariza, tornando menos provável a geração de um potencial de ação e levando à inibição da atividade neuronal [Figura 1].

Por isto, as BZDs são inibidoras do sistema nervoso central, por alterarem a conformação do receptor GABA-A, facilitam a ligação do GABA, aumentando a frequência (não a duração) de abertura do canal de cloro integrado no receptor GABA-A (66). As BZDs não aumentam a produção de GABA, do qual dependem, e sem ele não teriam qualquer ação (67).

As BZDs são fármacos verdadeiramente úteis no tratamento da ansiedade e da insónia quando usadas durante um curto período de tempo (2-4 semanas), mas o seu uso crónico acarreta mudanças neuroadaptativas no cérebro, responsáveis pela tolerância, dependência e pelos sintomas de abstinência aquando da paragem abrupta do tratamento (68).

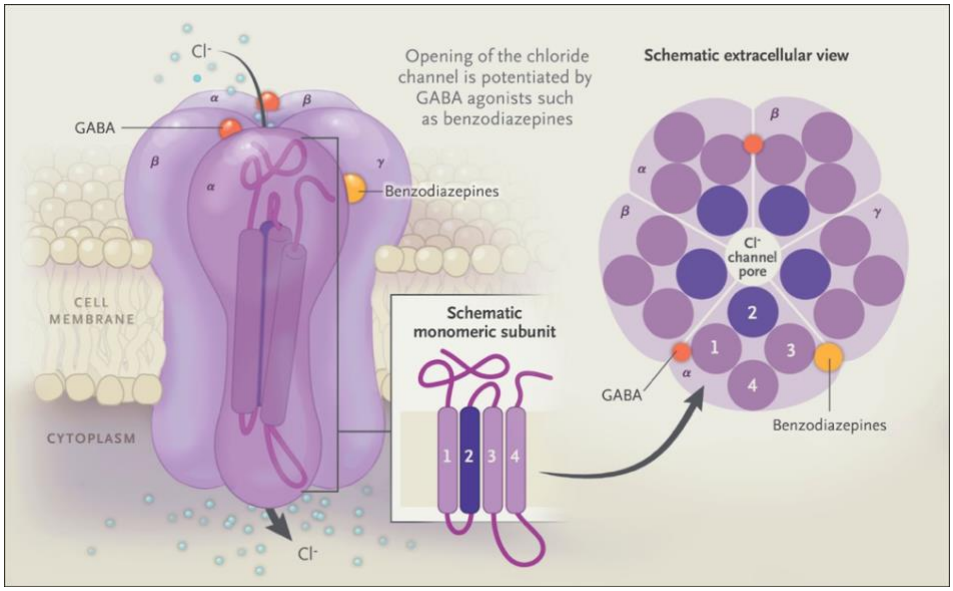


Figura 1. Representação esquemática do receptor GABA-A vista lateral e de topo. O recetor GABA-A é formado por cinco subunidades de glicoproteínas transmembranares, dispostas em torno do canal de claro ao centro. Cada subunidade é composta por 4 domínios transmembranares. O domínio 2 é responsável pela interação com canal do ião Cl (69).

Com o uso crónico de BZDs, o cérebro adapta-se, alterando a atividade de diferentes vias cerebrais, nomeadamente a do GABA (inibidora) e a do glutamato (excitatória). Com o uso prolongado de BZDs, o aumento da inibição causada pelo GABA é contrabalançada por um aumento da excitabilidade neuronal causada pelo glutamato, principalmente através do receptor NMDA, de maneira a restaurar o balanço da atividade neuronal. Isto deixa, porém, o cérebro vulnerável à sobre-estimulação em caso de remoção do efeito inibitório da BZD (70).

A neuroadaptação também inclui a infra-regulação, na qual os neurónios diminuem o número de receptores GABA-A totais, e diminuem a expressão dos receptores à superfície do neurónio, em resposta a uma ativação persistente pelas BZDs. Esta diminuição na disponibilidade dos receptores leva à perda da eficácia, tanto das BZDs, como do próprio GABA endógeno (71, 72). Também ocorre um fenómeno de desacoplamento, que consiste na perda da interação alostérica entre as BZDs e o GABA, como resultado de mudanças na composição das subunidades dos receptores GABA-A, nomeadamente as subunidades α, α2 e γ2 (as principais responsáveis pela interação entre as BZDs e o GABA), devido à degradação lisossomal ou fosforilações que alteram a sua conformação. Isto significa que mesmo se o GABA e uma BZD ocuparem os seus locais ativos, a interação entre os dois é diminuída, e o canal de cloro não abre com a frequência que abriria num estado de não-dependência. Estes mecanismos diminuem a capacidade das BZDs em aumentar o poder inibitório do GABA, levando à tolerância e à dependência (73).

Porquê desprescrever?

Os benefícios da desprescrição são vários, sendo o primeiro, paradoxalmente, a diminuição da ansiedade. Embora a ansiedade possa aumentar nos momentos iniciais da desprescrição, a longo prazo, a incidência dos sintomas de ansiedade dos pacientes diminui, em relação ao tempo que ainda tomavam BZD (74). A descontinuação também está associada com melhoras na cognição e na função psicomotor (75), à redução dos diversos efeitos adversos causados pelas benzodiazepinas, como sonolência, tonturas, confusão, perda de coordenação, fraqueza muscular e problemas de memória, e à diminuição do risco de quedas e fraturas, acidentes de viação e morte (74, 76, 77). Adicionalmente, também se previnem sucessivos aumentos e acrescentos de medicação, causados pela tolerância ou para tratar os efeitos secundários originados pelas BZDs (59, 76). Outrossim, cessar o uso de BZD, frequentemente facilita o envolvimento e empenho na terapia e ajuda os pacientes a

beneficiar dos outros tratamentos não farmacológicos disponíveis, quando o prejuízo à clareza cognitiva passa (78). No entanto, é importante ressaltar que pacientes que não desejem parar a toma de BZDs não devem ser forçados ou pressionados a fazê-lo; é necessário considerar as condições específicas de vida de cada pessoa, e mesmo que descontinuar a medicação seja o mais adequado para a saúde de um paciente, se as circunstâncias não o permitirem, esse procedimento não deve ser imposto. Pode ser vantajoso informar estes pacientes sobre os benefícios de parar e os riscos em que incorrem ao continuar a medicação, assim como esclarecer eventuais preocupações sobre as implicações da descontinuação, mas em última instância, a decisão final deve ser do paciente.

Como desprescever?

No geral, todos os pacientes que estejam a usar BZDs durante mais do que 4 semanas devem ser aconselhados a descontinuar a medicação (68, 74). Contudo, existem excepções: pacientes que usem BZDs para prevenção de convulsões, pacientes no seu fim de vida, pacientes com doença mental severa, para os quais o processo seria demasiado desorientador e pacientes com um uso controlado, estável e ocasional (76). O consenso geral é que a desprescrição deve ser gradual, e de acordo com a tolerância do paciente, contudo, é frequente haver um desencontro entre aquilo que os pacientes e os médicos pensam ser "gradual", com uma grande proporção dos pacientes a considerar o ritmo muito rápido. Contudo, parar o uso de BZD demasiado rápido é perigoso, e expõe o paciente a convulsões, e ao maior risco de ter sintomas de abstinência mais fortes e mais prolongados (79, 80). Em 10 a 15% dos pacientes que tomam BZDs durante mais do que 4 semanas, uma retirada abrupta das BZDs pode resultar numa síndrome de abstinência prolongada, que pode durar anos (77). Portanto, uma redução gradual da dose é essencial para reduzir a intensidade dos sintomas de abstinência, visto que se dá tempo para que as mudanças neurológicas acima descritas, que aconteceram em resposta ao fármaco, se resolvam [Figura 2].

A maioria dos pacientes que tomam BZDs a longo prazo, podem necessitar um período de cessação progressiva que pode durar de 12 até 18 meses (81).

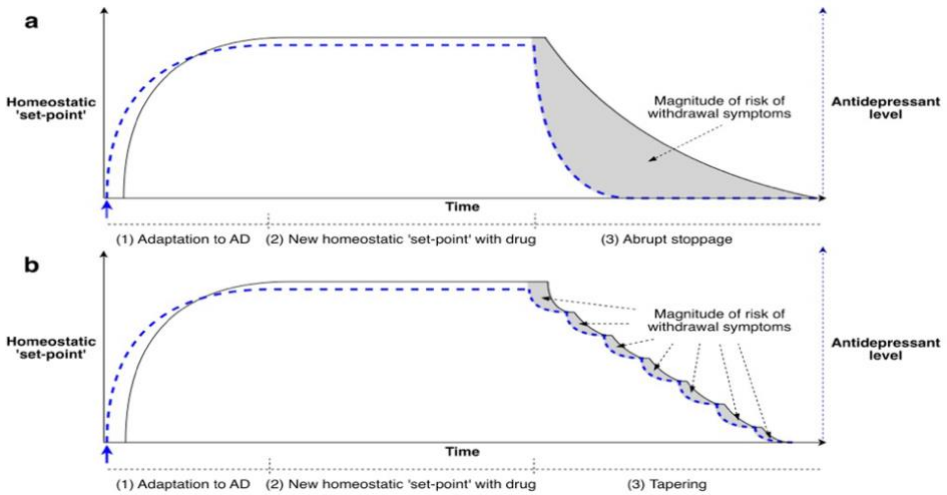


Figura 2. Esquema ilustrativo da diferença entre a interrupção abrupta (a) e a redução gradual (b) de benzodiazepinas. A diminuição progressiva permite uma adaptação homeostática mais estável e menor risco de sintomas de abstinência. *Figura adaptada a partir de (82).*

De maneira a compreender a importância do desmame gradual de BZDs, é necessário compreender que a relação entre a dose de BZD e o seu efeito no receptor GABA-A não é linear, mas sim hiperbólica. Ou seja, os efeitos não aumentam consistentemente com o aumento da dose, mas na verdade aumentos na dose cada vez maiores produzem efeitos cada vez mais pequenos (76). Assim, reduções de dose fixas (ex. cortar um comprimido em 4 reduzir de 25% a cada 1 ou 2 semanas) tendem a causar reduções na ocupação do receptor GABA-A cada vez maiores, e por consequência, sintomas de abstinência cada vez mais fortes, desagradáveis e intoleráveis (redução linear). Por isso, para produzir reduções equivalentes em termos de percentagem de ocupação do receptor GABA-A, são necessárias reduções de doses cada vez menores (redução hiperbólica). Uma redução de 1mg de diazepam a um paciente que toma 20mg é facilmente tolerável, mas a redução de 1mg a um paciente que toma 5mg já não costuma ser [Figura 3].

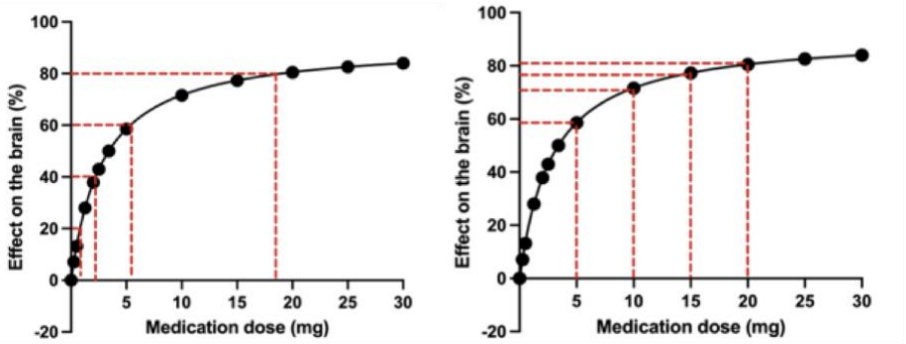


Figura 3. Exemplo de redução da dose da medicação: hiperbólica (esquerda) vs redução linear (direita) (76).

Ao discutir o tema da desprescrição com o paciente, as evidências atuais sustentam que uma tomada de decisão partilhada, onde o paciente se sente incluído, está associada a melhores resultados, incluindo maior satisfação e confiança (83). Embora muitos pacientes se sintam relutantes em discutir a descontinuação de uma medicação que já usam há anos, e que vêm como útil, muitos aceitarão de bom grado a oportunidade de discutir as opções para reduzir os efeitos secundários e melhorar o próprio tratamento (84). Muitos médicos se sentem desconfortáveis em discutir este tópico com os pacientes, muitas vezes pela complexidade do tema, pela falta de tempo, pelo medo dos riscos da descontinuação e pela perceção de eficácia que os pacientes têm. Contudo, muitos pacientes relatam que estariam abertos a considerar uma descontinuação gradual de BZD, se fosse discutido com o médico (84, 85). É possível assumir que o mesmo cenário seria válido com um farmacêutico formado, que demonstrasse domínio sobre assunto ao paciente, e que transparecesse confiança. Uma discussão clara com o paciente sobre a descontinuação, especialmente sobre como se desenrola o processo, de maneira a assegurar o paciente que o processo é possível com a abordagem correta, pode motivar os pacientes a abordar o assunto com o médico, e ter uma base de conhecimento mais sólida aquando da consulta médica.

O processo de redução gradual de BZD requer uma abordagem estruturada e individualizada para cada paciente, de maneira a minimizar os riscos associados tanto ao uso crónico de BZDs quanto aos riscos da abstinência. O consenso atual recomenda que ao iniciar o desmame, seja feita uma redução da dose na ordem dos 5 a 10%, com um subsequente ritmo de redução não superior a 25% a cada duas semanas (74). Na ausência de contra-indicações, a transição para uma dose equivalente de uma benzodiazepina de ação mais prolongada, com metabolitos ativos (como o diazepam ou clonazepam) [Tabela 3] pode facilitar a redução mais gradual, por causar uma redução mais lenta dos níveis plasmáticos logo a seguir à redução (74, 76, 77) [Figura 2].

Tabela 3. Doses de benzodiazepinas equivalentes a 10mg de diazepam oral, em mg, segundo o Ashton Manual e a *U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline* (VA/DoD SUD CPG).

Benzodiazepinas	**Semi-vida (hrs)**	**Ashton Manual (77)**	**VA/DoD SUD CPG (86)**
Diazepam	20-100 [36-200]*	10	10
Alprazolam	6-12	0.5	1
Bromazepam	10-20	5-6	-
Clobazam	12-60	20	-

Clonazepam	18-50	0.5	1
Clorazepato	[36-200]*	15	15
Estazolam	10-24	1-2	1
Flurazepam	[40-250]*	15-30	15
Cetazolam	30-100 [36-200]*	15-30	-
Loprazolam	6-12	1-2	-
Lorazepam	10-20	1	2
Oxazepam	4-15	20	30
Temazepam	8-22	20	15
Triazolam	2	0.5	0.25
Zolpidem	2	20	-

* A semi-vida varia dependendo dos metabolitos considerados.

À medida que os pacientes se aproximam da descontinuação completa, a redução da dose torna-se frequentemente mais difícil e é importante um acompanhamento clínico frequente para monitorar os sintomas de abstinência a cada redução. Nos casos em que os doentes não consigam tolerar as reduções finais, pode ser clinicamente adequado mantê-los numa dose baixa de BZD, com avaliações regulares do risco-benefício. É importante notar que a recomendação de 5-10% de redução se refere à última dose utilizada, e não à inicial, pelo que uma redução inicial a partir de 60mg de diazepam poderia ser de 3 a 6mg, mas no fim do processo, quando o paciente já só toma 2mg a redução deveria ser de 0.1 a 0.2mg. Geralmente, os pacientes consideram que uma redução de 10% (em relação à última dose) a cada 1-2 semanas (eventualmente até 4 semanas) é tolerável, o que reduz consideravelmente as taxas de abandono (87).

Tabela 4. Exemplo de protocolo de descontinuação de benzodiazepinas proposto pela Prof. Heather Ashton (77).

	Toma da noite	**Dose de Diazepam Equivalente***
Dose Inicial	Lorazepam 2.5mg	12.5mg
Etapa 1 (1 semana)	Lorazepam 2mg + Diazepam 2.5mg	12.5mg
Etapa 2 (1 semana)	Lorazepam 1.5mg +Diazepam 5mg	12.5mg
Etapa 3 (1 -2 semanas)	Lorazepam 1mg	10mg

	+ Diazepam 5mg	
Etapa 4 (1-2 semanas)	**Parar o Lorazepam** + Diazepam 10mg	10mg
Etapa 5 (1-2 semanas)	diazepam 9mg	9mg
Etapa 6 (1-2 semanas)	diazepam 8mg	8mg
Etapa 7 (1-2 semanas)	diazepam 8mg	8mg
Etapa 8 (1-2 semanas)	diazepam 7mg	7mg
Etapa 9 (1-2 semanas)	diazepam 6mg	6mg
Etapa 10 (1-2 semanas)	diazepam 5mg	5mg
Etapa 11 (1-2 semanas)	diazepam 4mg	4mg
Etapa 12 (1-2 semanas)	diazepam 3mg	3mg
Etapa 13 (1-2 semanas)	diazepam 2mg	2mg
Etapa 14 (1-2 semanas)	diazepam 1mg	1mg
Etapa 15	**Parar o diazepam**	--

*Dose de diazepam equivalente: dose utilizada como referência para expressar a dose de outras benzodiazepinas com efeito equivalente ao do diazepam.

A tabela acima representa um exemplo de protocolo de descontinuação de BZDs proposto pela Prof. Heather Ashton (77), começando com 2mg de lorazepam para dormir, um caso frequentemente visto nas farmácias. A passagem para o diazepam justifica-se pela semi-vida relativamente curta do lorazepam (12h) e por este não ter metabolitos ativos (88), o que aumenta os sintomas de abstinência nas reduções mais baixas. De acordo com as recomendações, a partir da dose de 5mg pode ser necessário fazer reduções de 0.5mg, mas segundo a experiência clínica da Prof. Ashton, a maioria das pessoas tolera reduções de 1mg. A indicação de 1 ou 2 semanas entre as etapas funciona para a maioria dos pacientes, contudo, em alguns pacientes necessitam reduções menores, de 0.5mg ou menos, durante períodos mais longos, de 4 semanas ou mais.

Em Portugal não existem formulações de diazepam de 2mg (para cortar ao meio e fazer 1mg) nem soluções orais, pelo que para as últimas etapas pode ser necessário recorrer a manipulados para fabricar uma solução de 0.1% de diazepam, onde 1mg equivale a 1ml, que poderia ser medido com uma seringa. Adicionalmente, muitos pacientes consideram difícil

mudar para outro medicamento, e preferem fazer a descontinuação com um medicamento que já lhes é familiar (74, 76), pelo que neste caso também é interessante recorrer a um manipulado, já que a maioria das benzodiazepinas podem ser preparadas em soluções ou suspensões (89).

É importante notar que a tabela acima é apenas uma sugestão, baseada em fontes de especialistas, que por sua vez são baseadas em experiência clínica, já que não existem até hoje recomendações oficiais definidas (76, 77). Isto deve-se a que cada desprescrição é um ato individual, onde o paciente deve estar ao centro da tomada de decisão, e seguir, sob orientação médica, o caminho que mais lhe for confortável; neste caso específico, seja seguir com o lorazepam durante mais tempo, fazer a passagem para o diazepam mais rápido, esperar mais ou menos tempo entre as reduções e fazer maiores ou menores reduções da dose, são tudo decisões que devem ser tomadas em conjunto com o paciente, de maneira a maximizar a possibilidade de sucesso, e evitar um evento traumático que levaria ao abandono da tentativa e dificultaria de sobremaneira uma tentativa futura.

Conclusão

O uso prolongado de benzodiazepinas continua a ser um grande problema de saúde pública em Portugal, que gera implicações clínicas, sociais e económicas que não podem ser ignoradas. Embora os riscos do uso crónico sejam bem documentados, a verdade é que muitos pacientes não os conhecem, e não têm ideia de como parar o tratamento e, muitas vezes, não recebem orientações práticas sobre como o fazer. Os médicos de família, que são os maiores prescritores de BZDs em Portugal (61), "muitas vezes, apesar [de] não considerar que a BZD seja a solução definitiva da patologia do doente, procede à sua prescrição por acreditar que há uma falta de alternativas ou que as possíveis alternativas poderiam levar muito tempo de consulta", mencionando a "falta de tempo" como o maior obstáculo à desprescrição de BZDs, segundo os dados de um inquérito a 274 médicos internos e especialistas em Medicina Geral e Familiar (90).

Parar de usar BZDs não é fácil; é um processo que exige educação do paciente, acompanhamento regular e contacto frequente para monitorar sintomas e fazer ajustes na redução. Nesse cenário, o farmacêutico comunitário tem um papel elementar: é quem mais interage com o paciente e quem está numa boa posição para identificar casos de uso inadequado, oferecer informações acessíveis, motivar mudanças e esclarecer dúvidas.

Para que este processo tenha sucesso nos contratempos reais da prática clínica diária, é crucial que os médicos tenham à sua disposição protocolos simples, pré-elaborados e facilmente ajustáveis, com um calendário de redução a ser discutido, com um cálculo simples de quantas caixas devem ser prescritas para levar a cabo a descontinuação, além de folhetos informativos com orientações claras sobre como reduzir a medicação e ajuda na identificação dos sintomas de abstinência, de como lidar com eles e de quando se torna imperativo procurar ajuda médica. A colaboração e comunicação eficaz entre médicos e farmacêuticos, poderá levar a um cuidado mais eficaz, seguro e integrado, tendo um impacto direto no sucesso da diminuição do consumo de BZDs e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Tema 2 – Seltorexant

Introdução

O arsenal terapêutico na área da psiquiatria, especialmente na depressão e insónia, está em constante evolução, à medida que aprofundamos os nossos conhecimentos sobre os complexos sistemas neurológicos que controlam o nosso cérebro. Dentre os avanços mais significativos nos últimos anos encontra-se o seltorexant (JNJ-42847922), o primeiro antagonista seletivo do receptor à orexina-2 (OX2R), desenvolvido pela Johnson & Johnson para o tratamento da perturbação depressiva major (PDM) associada à insónia. O ponto de partida desta exploração científica advém do recente início de ensaios clínicos de fase 3 (NCT06559306) (91), a acontecer no Hospital CUF Porto e em outros hospitais de Portugal, assim como em outros países europeus. Este ensaio sucede o ensaio de fase 3 anterior (NCT04533529) (92), que demonstrou melhorias significativas e clinicamente relevantes tanto nos sintomas da depressão como na qualidade do sono (93). Este tema centra-se, então, no potencial terapêutico do seltorexant no tratamento da depressão e insónia em Portugal, assim como nos fundamentos científicos subjacentes ao sistema orexinérgico e ao mecanismo de ação dos seus antagonistas.

O sistema orexinérgico

O sistema orexinérgico é uma das descobertas neurobiológicas mais relevantes do final do século XX. As orexinas A e B (também denominadas hipocretinas 1 e 2) são neuropeptídeos derivados de um único precursor polipeptídico, a prepro-orexina, que são exclusivamente sintetizadas por uma população pequena de neurónios, de cerca de 10.000 a 70.000, localizados na área lateral do hipotálamo ALH) e na região perifornical (94, 95). As orexinas A e B possuem diferenças estruturais que estão na origem dos seus perfis fisiológicos diferentes. Ainda que os corpos celulares dos neurónios orexinérgicos estejam localizados numa pequena região, os seus axónios estendem-se por todo o cérebro, incluindo o tronco cerebral, funcionando como centros integradores de sinais de vários processos fisiológicos (ex.: estado energético do corpo, hormonas, informações do ritmo circadiano, stress, etc.) comunicando essas informações às diferentes zonas do cérebro responsáveis por esses processos (94-96) [Figura 4].

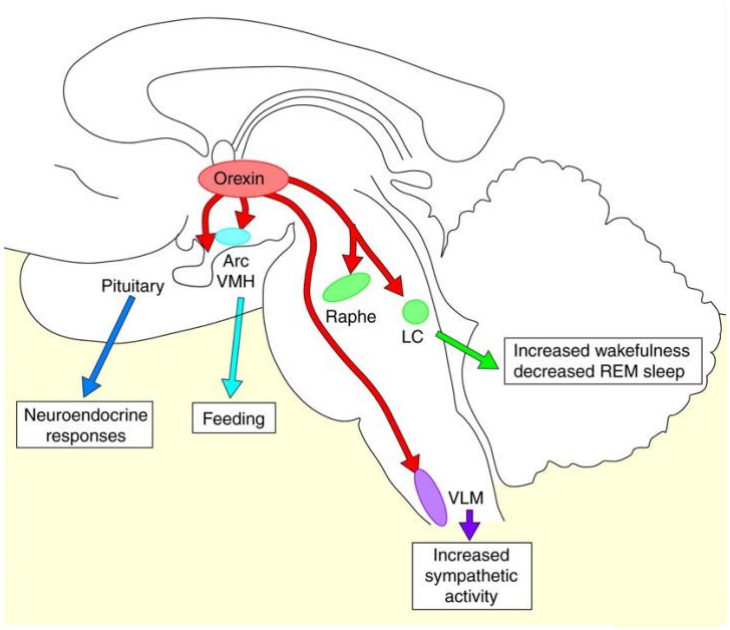


Figura 4. Vias através das quais os neurónios orexina controlam mecanismos cerebrais (97).
***Arc**: núcleo arqueado; **VMH**: núcleo hipotalâmico ventromedial; **VLM**: medula ventrolateral*

As ações das orexinas são realizadas por intermédio de dois receptores acoplados à proteína G: o receptor da orexina 1 (OX1R) e o receptor da orexina 2 (OX2R). O OX1R possui afinidade seletiva elevada para a orexina A (IC_{50} = 20 nM) e mais baixa para a orexina B (IC_{50} = 420 nM), enquanto o OX2R possui elevada afinidade para ambos os neurotransmissores, IC_{50}=38 nM para orexina A e IC_{50}=36 nM para orexina B. A distribuição dos receptores orexinérgicos no cérebro não é homogénea, e está na base da multitude de funções fisiológicas do sistema orexinérgico, sendo que o OX1R se expressa predominantemente no núcleo hipotalâmico ventromedial, locus coeruleus, núcleo dorsal da rafe e na formação hipocampal, enquanto o OX2R se expressa sobretudo no núcleo hipotalâmico paraventricular, núcleo tuberomamilar, córtex cerebral e núcleo accumbens. Esta distribuição anatómica heterogénea, confere a cada subtipo de receptor orexinérgico funções distintas na regulação dos processos fisiológicos dos quais é responsável (98-101).
O OX1R está envolvido principalmente nos comportamentos relacionados à motivação, como a busca de recompensa, a ingestão de alimentos por necessidades energéticas e a respostas emocionais como a ansiedade e o stress. O OX1R contribui também para a o estado de vigília, embora seja menos relevante do que o OX2R. Em contrapartida, o OX2R é essencial para manter a vigília estável durante o período ativo e a arquitetura adequada do sono durante o período de repouso, prevenindo transições anormais para o sono REM. O OX2R também contribui para funções básicas, como a frequência cardíaca e o gasto

energético do organismo. Assim, o OX1R é principalmente responsável por controlar o circuito da motivação e da recompensa, enquanto o OX2R é fundamental para a manutenção da vigília consolidada e a regulação dos ciclos do sono (102, 103).

Deste modo, projeções dos neurónios orexinérgicos inervam o núcleo tuberomamilar histaminérgico, o locus coeruleus noradrenérgico, o núcleo dorsal da rafe serotoninérgico, e núcleos pedunculopontino e laterodorsal colinérgicos, são as principais reguladoras das transições entre estados de sono e a vigília. A fotoestimulação direta dos neurónios orexinérgicos aumenta significativamente a probabilidade de transições do sono (tanto REM como N-REM) para vigília, e por sua vez, a inibição destes neurónios induz o sono REM, o que demonstra que a atividade orexinérgica é necessária e suficiente para induzir e manter o estado de vigília (94, 104, 105). Por conseguinte, o sistema orexinérgico tem um papel particularmente importante na regulação circadiana do sono REM, como demonstrado por estudos conduzidos em ratos desprovidos de neurónios orexinérgicos, onde se observou uma redução significativa da amplitude do ritmo do sono REM, devido ao aumento de sono REM durante o período ativo dos ratos, que deveria ser dedicado à vigília. É importante notar que ratos privados apenas da orexina (conservando os neurónios intactos) preservaram ritmos de sono REM normais, o que sugere que outros neurotransmissores libertados pelos neurónios orexinérgicos, como o glutamato e a dinorfina, estão também envolvidos na regulação do ritmo circadiano (105). Os neurónios orexinérgicos recebem estimulação direta e indireta do núcleo supraquiasmático (NSQ), o principal relógio biológico do cérebro. O NSQ fornece informação circadiana que influencia a atividade dos neurónios orexinérgicos ao longo do ciclo de 24 horas, cuja atividade máxima ocorre durante o dia e mínima durante a noite (em humanos), prevenindo padrões fragmentados de sono e vigília, que são característicos de patologias do sono, como a narcolepsia (94, 105).

Seltorexant: Farmacologia e Mecanismo de Ação

O seltorexant representa um avanço significativo na farmacoterapia dos antagonistas dos receptores à orexina, devido à sua seletividade pelo OX2R mais de 100x superior relativamente ao OX1R, diferindo dos antagonistas duplos dos receptores à orexina (DORA) já existentes, como o suvorexant e o daridorexant (106). Como o OX1R e o OX2R possuem perfis fisiológicos diferentes, ao direcionar-se seletivamente ao OX2R, mantendo o OX1R livre, o seltorexant promove benefícios no sono sem perturbar outras funções mediadas pela orexina, como o circuito da recompensa e a regulação emocional, que são associadas

sobretudo ao OX1R (106, 107). Além disso, o seltorexant apresenta propriedades farmacocinéticas favoráveis a um fármaco hipnótico, com uma absorção rápida (Tmax de 0,3 a 1,5h) e uma semi-vida curta de 2 a 3h (contra 8h para o daridorexant), minimizando desta forma os efeitos residuais diurnos, conciliando com uma duração de ação suficientemente longa para a indução e manutenção do sono (108). O seltorexant atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica e atinge uma elevada concentração no sistema nervoso central. Contudo, parece ser um substrato da P-glicoproteína, um transportador de efluxo que limita uma acumulação cerebral excessiva, o que é favorável ao perfil de segurança por evitar uma exposição excessiva do SNC ao fármaco. (109).

Fisiopatologia da Depressão e Hiperestimulação

A PDM caracteriza-se por diversas alterações neurobiológicas complexas, que muitas vezes se estendem para além de experiências subjetivas, e passam a incluir mudanças fisiológicas concretas. A mudança mais frequentemente observada é a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que leva a níveis elevados de cortisol e ritmos de cortisol anormais ao longo do dia. A disfunção deste eixo contribui para o estado de hiperestimulação frequentemente observado em doentes com depressão, manifestando-se em dificuldades na iniciação do sono, despertares noturnos e acordar precoce (110). O sistema orexinérgico está intimamente ligado à função do eixo HPA, e estudos pré-clínicos demonstram que a antagonização seletiva do OX2R com o seltorexant inibe a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) induzida pelo stress, demonstrando o papel da orexina na resposta ao stress (111-116). O estado de hiperestimulação contribui para a elevada prevalência de perturbações do sono na depressão, com cerca de 90% dos pacientes com PDM a relatar uma má qualidade do sono, e 60% a apresentar sintomas de insónia, apesar do tratamento com antidepressivos convencionais (117, 118). O papel da orexina na promoção da estimulação e manutenção da vigilância sugere que a ativação excessiva dos neurónios orexinérgicos pode contribuir para este problema, pelo que a antagonização seletiva do OX2R traz uma abordagem mecanisticamente dirigida à redução desta hiperestimulação, preservando outras funções dependentes da orexina relevantes para regulação do humor e função cognitiva (106). Neste contexto, torna-se importante compreender que as perturbações do sono na depressão não se limitam a um simples efeito secundário da doença, mas fazem parte de uma relação complexa que é bidirecional. A insónia é um sintoma comum da depressão e ao mesmo tempo um fator de risco para o seu

desenvolvimento, duplicando o risco de PDM em pacientes que sofrem com insónia persistente (119, 120). A elevada comorbidade entre depressão e insónia tem implicações clínicas relevantes: doentes com insónia e depressão associadas apresentam sintomas mais graves, menor resposta ao tratamento, maior risco de recaída e aumento da ideação suicida (117, 121, 122). Neste sentido, o tratamento de perturbações do sono deve ser parte integrante do tratamento da depressão, e não deve ser considerado apenas como um sintoma secundário.

Estudos de avaliação do seltorexant

A eficácia do seltorexant como monoterapia para a depressão foi comprovada num estudo controlado por placebo em doentes sem a toma de antidepressivos concomitantes, mostrando melhoria significativa dos sintomas da depressão na escala Hamilton (HDRS-17) à 5º semana. Curiosamente, o estudo revelou uma relação dose-resposta não linear, já que o tratamento com 20mg superou consistentemente o tratamento com 40mg em vários parâmetros, o que sugere que a ocupação ideal do OX2R exige precisão na posologia (123). Para além da depressão, em estudos específicos para a insónia, o seltorexant demonstrou efeitos robustos na promoção do sono. Um estudo de fase 2 com 364 doentes tratados com seltorexant a 10 e 20mg revelou melhorias significativas na indução e na manutenção do sono, com redução substancial da latência do sono e de despertares noturnos, em comparação ao placebo e ao zolpidem. Os benefícios do seltorexant no sono mantiveram-se durante o período de 14 dias, enquanto os efeitos do zolpidem diminuíram ao longo do tempo (124). Relativamente ao perfil de segurança, no ensaio clínico MDD3001, a incidência de eventos adversos foi semelhante entre o seltorexant (36%) e placebo (40,3%) (92). Já no estudo da insónia, o grupo tratado com seltorexant registrou uma taxa de efeitos secundários de 33,8%, inferior à do placebo (49,3%) e à do zolpidem (42,5%) (124). Os eventos adversos mais comuns foram a cefaleia e nasofaringite, sendo a cefaleia mais frequente no grupo placebo do que no grupo que recebeu o seltorexant. Outros eventos como a paralisia do sono, pesadelos e sonhos anormais ocorreram sobretudo com doses mais elevadas, mas não conduziram à interrupção do tratamento (124, 125).

O Contexto Português Atual no Tratamento da Depressão e Insónia

Portugal faz face, hoje em dia, a importantes desafios na prestação de cuidados de saúde mental, com uma das prevalências de depressão mais altas da União Europeia (126). O

tratamento de primeira linha atual para a PDM baseia-se na monoterapia com antidepressivos: inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptura da serotonina e noradrenalina (IRSN), contudo, o consenso atual reconhece que a taxa de remissão é insatisfatória, especialmente na depressão resistente (127, 128). No tratamento da insónia, observam-se padrões preocupantes, sobretudo no consumo excessivo de benzodiazepinas e de *z-drugs*, onde Portugal tem uma das taxas de consumo mais altas da Europa e do mundo (129, 130). As alternativas atuais incluem medicamentos *off-label*, nomeadamente antidepressivos como a trazodona ou a mirtazapina, anticonvulsivantes como a pregabalina e antipsicóticos como a quetiapina. A tendência para uso de antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos na insónia reflete limitações dos hipnóticos clássicos e a falta de alternativas. Todavia, estes fármacos acarretam efeitos adversos próprios, como efeitos metabólicos, ação anticolinérgica e risco de interações medicamentosas, o que pode ser perigoso, principalmente na população idosa, que é a que tem mais tendência à utilização de hipnóticos (128, 130). Isto posto, atualmente nenhum antagonista do receptor de orexina é comercializado em Portugal, embora um antagonista duplo da orexina, o daridorexant (Quviviq), já tenha obtido aprovação da Comissão Europeia em 2022 a nível Europeu, estando também aprovado em Portugal pelo INFARMED para a insónia crónica em adultos (131), contudo, decisões específicas sobre a comparticipação variam entre os estados-membros, estando a disponibilidade do daridorexant em Portugal à espera do fim das negociações.

É neste contexto que o perfil inovador do seltorexant lhe permite responder às necessidades clínicas em Portugal. A elevada comorbidade entre depressão e insónia, combinada às limitações dos tratamentos atuais, propicia a busca por melhores tratamentos e a eficácia do seltorexant em melhorar sintomas depressivos e perturbações do sono numa única molécula simplifica os regimes terapêuticos e pode melhorar a adesão. A antagonização seletiva do OX2R é um mecanismo completamente novo no tratamento da insónia, que oferece vantagens em relação aos hipnóticos clássicos como as benzodiazepinas, que potencializam a ação do GABA e conduzem rapidamente à tolerância e dependência (132). Em contraste, o seltorexant atua especificamente inibindo a função promotora da vigilância do sistema orexinérgico, reduzindo os riscos de défice cognitivo, tolerância e síndromes de privação associados aos hipnóticos tradicionais (106, 132).

Em Portugal, o seltorexant poderia ser posicionado como terapia adjuvante aos antidepressivos atuais, sobretudo em doentes que não apresentem melhoria do sono. Em casos de depressão resistente, o seltorexant pode constituir alternativa aos atuais tratamentos

de reforço, como os antipsicóticos, que possuem efeitos metabólicos adversos significativos. Ademais, o seu perfil de segurança favorece a escolha em pacientes que pretendem ou devam evitar as complicações associadas à polimedicação.

A introdução do seltorexant em Portugal deverá também levar em conta fatores económicos. Embora o medicamento deva ter um preço elevado, devido à sua singularidade, este poderá levar, potencialmente, a poupanças na redução de prescrições a longo prazo de benzodiazepinas, diminuição de idas às urgências por exacerbações nos sintomas de depressão e sobretudo, melhoria da produtividade laboral devido ao aumento da qualidade do sono e à diminuição dos sintomas depressivos na população afetada. A abertura mostrada pelo governo português à adoção de tratamentos inovadores, como a aprovação recente de escetamina para a depressão resistente (133), sugere um ambiente favorável à integração do seltorexant, um novo medicamento potencialmente revolucionador. Contudo, será necessária uma análise custo-benefício detalhada e avaliação da eficácia e segurança do fármaco para assegurar a aprovação da comparticipação.

Conclusão

O seltorexant representa uma mudança drástica na abordagem farmacoterapêutica da depressão e da insónia, sendo o primeiro fármaco a inibir seletivamente o OX2R. O sucesso do último ensaio de fase 3 e o novo ensaio já em curso em Portugal e outros países, demonstram a eficácia significativa e o potencial terapêutico deste medicamento no tratamento dos sintomas depressivos e de insónia. O papel central da orexina na regulação da vigília, do ritmo circadiano, dos ciclos de sono, e da resposta ao stress, fundamenta a intervenção terapêutica através dos seus receptores. Ademais, a antagonização seletiva do OX2R oferece vantagens teóricas relativamente aos tratamentos existentes, sendo direcionado aos mecanismos da vigília sem comprometer outras funções também dependentes da orexina. No contexto português, marcado por um consumo excessivo de benzodiazepinas, o seltorexant poderá responder a necessidades clínicas que ainda não têm alternativa no nosso país. Não obstante, a sua implementação requererá uma análise aprofundada do custo-benefício, uma formação rigorosa dos prescritores e também dos pacientes. À medida que aprofundamos a nossa compreensão do sistema orexinérgico, a modulação seletiva dos seus receptores pode ser apenas o início de uma nova era de intervenções dirigidas a esta via neurobiológica tão relevante para perturbações psiquiátricas e do sono.

Conclusão global

O estágio final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi a oportunidade de pôr em prática todo o conhecimento teórico adquirido ao longo de 5 anos de estudos, mas também para a base para adquirir as competências de comunicação, empatia e escuta que são imprescindíveis no dia-a-dia do farmacêutico.

Este estágio pode ter sido o fim do percurso no MICF, mas não foi o fim da minha aprendizagem e busca por conhecimento, que continuará pelo resto da minha vida.

Bibliography

1. Fluoroquinolonas: recordatória sobre as medidas de minimização do risco de efeitos indesejáveis duradouros, incapacitantes e potencialmente irreversíveis | Acessado em 08/09/25 [Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal_content/56/15786/8746714.

2. Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. Clin Drug Investig. 2019;39(2):205–13.

3. Duman E, Muller-Deubert S, Pattappa G, Stratos I, Sieber SA, Clausen-Schaumann H, et al. Fluoroquinolone-Mediated Tendinopathy and Tendon Rupture. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(2).

4. Hall MM, Finnoff JT, Smith J. Musculoskeletal complications of fluoroquinolones: guidelines and precautions for usage in the athletic population. PM R. 2011;3(2):132–42.

5. Gao Y, Sun W, Wang J, Zhao D, Tian H, Qiu Y, et al. Oxidative stress induces ferroptosis in tendon stem cells by regulating mitophagy through cGAS-STING pathway. Int Immunopharmacol. 2024;138:112652.

6. Sendzik J, Shakibaei M, Schafer-Korting M, Stahlmann R. Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. Toxicology. 2005;212(1):24–36.

7. Michalak K, Sobolewska-Wlodarczyk A, Wlodarczyk M, Sobolewska J, Wozniak P, Sobolewski B. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8023935.

8. Rusu A, Munteanu AC, Arbanasi EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? Pharmaceutics. 2023;15(3).

9. Shu Y, Zhang Q, He X, Liu Y, Wu P, Chen L. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. Front Pharmacol. 2022;13:990241.

10. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. J Athl Train. 2014;49(3):422–7.

11. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. Indian J Dermatol. 2014;59(5):460–4.

12. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

13. Liang TZ, Chao JH. Inhaled Corticosteroids. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

14. European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection | Acessado a 08/09/2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/article-31-referral-european-medicines-agency-recommends-restricting-use-thiocolchicoside-mouth-or-injection_en.pdf.

15. Circular Informativa - Tiocolquicosido - restrições na utilização | Acessado a 08/09/2025 [Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1096079/9432264.PDF/10c3044f-7f46-4927-9d36-a01e71c78a16?version=1.0.

16. Annex II Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations | Acessado a 08/09/2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/thiocolchicoside-article-31-referral-annex-ii_en.pdf.

17. Newman DL, Thurgood LA, Gregory SL. The impact of aneuploidy on cellular homeostasis. Free Radic Res. 2019;53(7):705–13.

18. Avaliação da Eficácia de Medidas de Minimização de Risco de Medicamentos através da Análise de Estudos de Segurança Pós-autorização | Acessado a 08/09/25 [Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2024/www/2024_ricardo_barca_ramos_vfinal.pdf.

19. Medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico: - Informazioni importanti sulle restrizioni associate al rischio di genotossicità | Acessado a 08/09/25 [Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.28_NII_tiocolchicoside_IT.pdf.

20. Najib K, Moghtaderi M, Karamizadeh Z, Fallahzadeh E. Beneficial effect of cyproheptadine on body mass index in undernourished children: a randomized controlled trial. Iran J Pediatr. 2014;24(6):753–8.

21. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of cyproheptadine on weight gain in malnourished children: a randomized, controlled trial. Asian Biomedicine. 2010;4(6):977–82.

22. Gotoh K, Masaki T, Chiba S, Ando H, Shimasaki T, Mitsutomi K, et al. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate feeding behavior. J Neurochem. 2013;124(1):90–9.

23. Khouma A, Moeini MM, Plamondon J, Richard D, Caron A, Michael NJ. Histaminergic regulation of food intake. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1202089.

24. Kennedy L, Hargrove L, Demieville J, Bailey JM, Dar W, Polireddy K, et al. Knockout of l-Histidine Decarboxylase Prevents Cholangiocyte Damage and Hepatic Fibrosis in Mice Subjected to High-Fat Diet Feeding via Disrupted Histamine/Leptin Signaling. Am J Pathol. 2018;188(3):600–15.

25. Halford JC, Harrold JA. 5-HT(2C) receptor agonists and the control of appetite. Handb Exp Pharmacol. 2012(209):349–56.

26. Price AE, Anastasio NC, Stutz SJ, Hommel JD, Cunningham KA. Serotonin 5-HT(2C) Receptor Activation Suppresses Binge Intake and the Reinforcing and Motivational Properties of High-Fat Food. Front Pharmacol. 2018;9:821.

27. Harrison ME, Norris ML, Robinson A, Spettigue W, Morrissey M, Isserlin L. Use of cyproheptadine to stimulate appetite and body weight gain: A systematic review. Appetite. 2019;137:62–72.

28. Ratliff JC, Barber JA, Palmese LB, Reutenauer EL, Tek C. Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Obesity (Silver Spring). 2010;18(12):2398–400.

29. Resumo das características do medicamento | Viternum | Acessado a 08/09/25.

30. Bertrand V, Massy N, Vegas N, Gras V, Chalouhi C, Tavolacci MP, et al. Safety of Cyproheptadine, an Orexigenic Drug. Analysis of the French National Pharmacovigilance Data-Base and Systematic Review. Front Pediatr. 2021;9:712413.

31. Mohammadpour M, Asadigandomani H, Aminizade M, Raeisi S. Physical Characteristics, Clinical Application, and Side Effects of Viscoelastics in Ophthalmology. J Curr Ophthalmol. 2023;35(4):313–9.

32. Malvankar-Mehta MS, Fu A, Subramanian Y, Hutnik C. Impact of Ophthalmic Viscosurgical Devices in Cataract Surgery. J Ophthalmol. 2020;2020:7801093.

33. Borkenstein AF, Borkenstein EM, Malyugin B. Ophthalmic Viscosurgical Devices (OVDs) in Challenging Cases: a Review. Ophthalmol Ther. 2021;10(4):831–43.

34. Holzer MP, Tetz MR, Auffarth GU, Welt R, Volcker HE. Effect of Healon5 and 4 other viscoelastic substances on intraocular pressure and endothelium after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2001;27(2):213–8.

35. Kaur K, Gurnani B. Viscoelastics. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

36. Lehmann R, Brint S, Stewart R, White GL, Jr., McCarty G, Taylor R, et al. Clinical comparison of Provisc and Healon in cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1995;21(5):543–7.

37. Tejaswini A, Gurnani B, Kaur K, Sinha A, Bejjenki P, Jella N, et al. Commentary: Evaluating affordability, cost-effectiveness, cost-utility, health economics, and incremental cost-effectiveness ratio of manual small-incision cataract surgery - The need of the hour. Indian J Ophthalmol. 2022;70(11):3771–2.

38. Monaco G, Gari M, Pelizzari S, Lanfranchi A, Ruggi G, Tinto I, et al. New ophthalmic dual-viscoelastic device in cataract surgery: a comparative study. BMJ Open Ophthalmol. 2019;4(1):e000280.

39. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andexanet Alfa (Andexxa((R))) for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants. P T. 2019;44(9):530–49.

40. Dobesh PP, Fermann GJ, Christoph MJ, Koch B, Lesen E, Chen H, et al. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa

inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(6):102192.

41. Reed M, Patel P, Nicolas D. Andexanet Alfa. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

42. Hunter BR, Kirschner JM. In factor Xa inhibitor-related acute ICH, andexanet vs. usual care improved hemostatic efficacy but increased thrombotic events. Ann Intern Med. 2024;177(9):JC101.

43. Baskaran J, Lopez RA, Cassagnol M. Prothrombin Complex Concentrate. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

44. Resumo das Características do Medicamento | Octaplex. | Acessado em 25/08/25 [Available from: https://www.octapharma.pt/api/download/x/291a94e4c6/rcm-octaplex.pdf.

45. Jordan MR, Patel P, Morrisonponce D. Naloxone. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

46. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. Ann Pharmacother. 1994;28(12):1347–9.

47. Spivey WH, Roberts JR, Derlet RW. A clinical trial of escalating doses of flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. Ann Emerg Med. 1993;22(12):1813–21.

48. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Patel P, Saadabadi A. Flumazenil. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

49. England RCoSo. Tranexamic acid to reduce surgical bleeding. |Acessado a 25/08/2025 [Available from: https://www.rcseng.ac.uk/news-and-events/news/archive/tranexamic-acid-to-reduce-surgical-bleeding/. .

50. Murao S, Nakata H, Roberts I, Yamakawa K. Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2021;25(1):380.

51. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. Br J Surg. 2013;100(10):1271–9.

52. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. JAMA Surg. 2021;156(6):e210884.

53. Roberts I, Murphy MF, Moonesinghe R, Grocott MPW, Kalumbi C, Sayers R, et al. Wider use of tranexamic acid to reduce surgical bleeding could benefit patients and health systems. BMJ. 2024;385:e079444.

54. Achour I, Ben Rhaiem Z, Thabet W, Jdidi J, Mnejja M, Hammami B, et al. The Effect of Topical Tranexamic Acid in Endoscopic Sinus Surgery: A Triple Blind Randomized Clinical Trial. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023;132(3):244–9.

55. Jahanshahi J, Hashemian F, Pazira S, Bakhshaei MH, Farahani F, Abasi R, et al. Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple blind randomized clinical trial. PLoS One. 2014;9(8):e104477.

56. Francisco Alves de Sousa MSaPBea. Tranexamic acid versus hot saline irrigations in endoscopic sinus surgery: a review and meta-analysis. Rev Port ORL. 2024;62(1):75-85.

57. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(4):e0174730.

58. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ. 2016;352:i90.

59. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines II: Waking Up on Sedatives: Providing Optimal Care When Inheriting Benzodiazepine Prescriptions in Transfer Patients. J Clin Med. 2018;7(2).

60. Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001 | INFARMED [14/09/2025]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/rel_benzodiazepinas.pdf/0f900134-a257-445a-8a15-e4e989981434.

61. Benzodiazepinas e análogos 2016 Utilização Tipo de Instituição ARS | INFARMED [14/09/25]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utliliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f.

62. Vilaca A, Vieira A, Fernandes A, Ribeiro D, Esteves I. Characterisation of Benzodiazepine Use in an Older Population Registered in Family Health Units in the Region of Minho, Portugal. Geriatrics (Basel). 2019;4(1).

63. Gonçalves AMS. Caracterização e Análise do Consumo de Benzodiazepinas por Idosos Institucionalizados: Universidade da Beira Interior; 2019 [Available from: https://ubibliorum.ubi.pt/server/api/core/bitstreams/18291b30-4c8f-4ef7-9d5e-3958bb406070/content.

64. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. Psychiatr Serv. 2004;55(3):233–5.

65. Nuno Parente AF, Joana Castro. Intervenção simples na descontinuação de benzodiazepinas numa USF da Zona Norte [14/09/25]. Available from: https://aimgfzonanorte.pt/wp-content/uploads/2025/01/Intervencao-vol13-2-INTERVENCAO-SIMPLES-NA-DESCONTINUACAO-DE-BENZODIAZEPINAS-NUMA-USF-DA-ZONA-NORTE.pdf.

66. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine Modulation of GABA(A) Receptors: A Mechanistic Perspective. Biomolecules. 2022;12(12).

67. Bounds CG, Patel P. Benzodiazepines. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

68. Kaiser Permanente. Benzodiazepine and Z-drug safety guideline expectations for Kaiser Foundation health plan of Washington providers 2022 [14/09/25]. Available from: https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/benzo-zdrug.pdf.

69. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. N Engl J Med. 2017;376(12):1147–57.

70. Lorenz-Guertin JM, Povysheva N, Chapman CA, MacDonald ML, Fazzari M, Nigam A, et al. Inhibitory and excitatory synaptic neuroadaptations in the diazepam tolerant brain. Neurobiol Dis. 2023;185:106248.

71. Jacob TC, Michels G, Silayeva L, Haydon J, Succol F, Moss SJ. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(45):18595–600.

72. Gonzalez Gomez LC, Medina NB, Sanz Blasco S, Gravielle MC. Diazepam-Induced Down-Regulation of the GABA(A) receptor alpha1 Subunit, as mediated by the activation of L-Type Voltage-Gated calcium Channel/Ca(2+)/Protein kinase a signaling cascade. Neurosci Lett. 2023;810:137358.

73. Gutierrez ML, Ferreri MC, Farb DH, Gravielle MC. GABA-induced uncoupling of GABA/benzodiazepine site interactions is associated with increased phosphorylation of the GABAA receptor. J Neurosci Res. 2014;92(8):1054–61.

74. Brunner E, Chen CA, Klein T, Maust D, Mazer-Amirshahi M, Mecca M, et al. Joint Clinical Practice Guideline on Benzodiazepine Tapering: Considerations When Risks Outweigh Benefits. J Gen Intern Med. 2025.

75. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs. 2009;23(1):19–34.

76. Taylor DaH, M. Safe Deprescribing of Benzodiazepines and Z-drugs. The Maudsley Deprescribing Guidelines – Antidepressants, Benzodiazepines, Gabapentinoids and Z-drugs2024. p. 1–202.

77. Ashton H. Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw (The Ashton Manual): Institute of Neuroscience, Newcastle University; 2002.

78. Hart G, Panayi MC, Harris JA, Westbrook RF. Benzodiazepine treatment can impair or spare extinction, depending on when it is given. Behav Res Ther. 2014;56:22–9.

79. Brouillet E, Chavoix C, Bottlaender M, Khalili-Varasteh M, Hantraye P, Fournier D, et al. In vivo bidirectional modulatory effect of benzodiazepine receptor ligands on GABAergic transmission evaluated by positron emission tomography in non-human primates. Brain Res. 1991;557(1-2):167–76.

80. Holford N. Pharmacodynamic principles and the time course of immediate drug effects. Transl Clin Pharmacol. 2017;25(4):157–61.

81. Ashton H. Benzodiazepine dependence. In: Haddad P, Dursun S, Deakin B, editors. Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A clinical guide: Oxford University Press; 2004. p. 0.

82. Horowitz MA, Jauhar S, Natesan S, Murray RM, Taylor D. A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. Schizophr Bull. 2021;47(4):1116–29.

83. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. Med Decis Making. 2015;35(1):114–31.

84. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. Drugs Aging. 2013;30(10):793–807.

85. Lukacena KM, Keck JW, Freeman PR, Harrington NG, Huffmyer MJ, Moga DC. Patients' attitudes toward deprescribing and their experiences communicating with clinicians and pharmacists. Ther Adv Drug Saf. 2022;13:20420986221116465.

86. Christopher Perry JL, Charles Milliken, et al. The Management of Substance Use Disorders: Synopsis of the 2021 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2022;175(5):720–31.

87. Wright SL. Benzodiazepine Withdrawal: Clinical Aspects. In: Peppin J, Pergolizzi JV, Raffa RB, Wright SL, editors. The Benzodiazepines Crisis: Oxford University Press; 2020. p. 0.

88. Griffin CE, 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. Ochsner J. 2013;13(2):214–23.

89. van der Vossen AC, van der Velde I, Smeets OS, Postma DJ, Eckhardt M, Vermes A, et al. Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug. Eur J Pharm Sci. 2017;100:205–10.

90. Sousa LVd. Dificuldades de médicos de família na (des)prescrição de benzodiazepinas Universidade de Coimbra; 2021.

91. Phase 3 Study of Adjunctive Treatment With Seltorexant in Adult and Elderly Participants With Major Depressive Disorder and Insomnia Symptoms | [14/09/25]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06559306.

92. A Study of Seltorexant as Adjunctive Therapy to Antidepressants in Adult and Elderly Participants With Major Depressive Disorder With Insomnia Symptoms Who Have Responded Inadequately to Antidepressant and Long-term Safety Extension Treatment With Seltorexant [14/09/25]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04533529.

93. Johnson & Johnson pivotal study of seltorexant shows statistically significant and clinically meaningful improvement in depressive symptoms and sleep disturbance outcomes [14/09/25]. Available from: https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-

johnson-pivotal-study-of-seltorexant-shows-statistically-significant-and-clinically-meaningful-improvement-in-depressive-symptoms-and-sleep-disturbance-outcomes.

94. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:18.

95. Mignot E. A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. Neuropsychopharmacology. 2001;25(5 Suppl):S5–13.

96. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precenzano F, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. Front Physiol. 2017;8:357.

97. Scammell TE. Wakefulness: an eye-opening perspective on orexin neurons. Curr Biol. 2001;11(19):R769–71.

98. Blanco M, Lopez M, GarcIa-Caballero T, Gallego R, Vazquez-Boquete A, Morel G, et al. Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):1616–9.

99. Mitsukawa K, Kimura H. Orexin 2 receptor (OX2R) protein distribution measured by autoradiography using radiolabeled OX2R-selective antagonist EMPA in rodent brain and peripheral tissues. Sci Rep. 2022;12(1):8473.

100. Sanjida Mir RJK, Romke Bron, Cameron J. Nowell, Catriona McLean, Leah C. Beauchamp, Laura J. Vella, Brian Dean, Daniel Hoyer, Laura H. Jacobson. The distribution of Hypocretin/Orexin receptor mRNA in the mouse and human brain, Medicine in Drug Discovery. Medicine in Drug Discovery. 2024;24.

101. Vraka K, Mytilinaios D, Katsenos AP, Serbis A, Baloyiannis S, Bellos S, et al. Cellular Localization of Orexin 1 Receptor in Human Hypothalamus and Morphological Analysis of Neurons Expressing the Receptor. Biomolecules. 2023;13(4).

102. Mieda M, Tsujino N, Sakurai T. Differential roles of orexin receptors in the regulation of sleep/wakefulness. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:57.

103. Xia L, Liu HY, Wang BY, Lin HN, Wang MC, Ren JX. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition. Medicine (Baltimore). 2023;102(26):e34206.

104. Inutsuka A, Yamanaka A. The regulation of sleep and wakefulness by the hypothalamic neuropeptide orexin/hypocretin. Nagoya J Med Sci. 2013;75(1-2):29–36.

105. Kantor S, Mochizuki T, Janisiewicz AM, Clark E, Nishino S, Scammell TE. Orexin neurons are necessary for the circadian control of REM sleep. Sleep. 2009;32(9):1127–34.

106. Recourt K, de Boer P, Zuiker R, Luthringer R, Kent J, van der Ark P, et al. The selective orexin-2 antagonist seltorexant (JNJ-42847922/MIN-202) shows antidepressant and sleep-promoting effects in patients with major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2019;9(1):216.

107. Wang C, Wang Q, Ji B, Pan Y, Xu C, Cheng B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. Front Mol Neurosci. 2018;11:220.

108. Muehlan C, Vaillant C, Zenklusen I, Kraehenbuehl S, Dingemanse J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020;16(11):1063–78.

109. Bai P, Liu Y, Xu Y, Striar R, Yuan G, Afshar S, et al. Synthesis and characterization of a new Positron emission tomography probe for orexin 2 receptors neuroimaging. Bioorg Chem. 2022;123:105779.

110. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. J Neurosci. 2005;25(28):6716–20.

111. Asarnow LD. Depression and sleep: what has the treatment research revealed and could the HPA axis be a potential mechanism? Curr Opin Psychol. 2020;34:112–6.

112. Hoifodt RS, Waterloo K, Wang CEA, Eisemann M, Figenschau Y, Halvorsen M. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients. Psychoneuroendocrinology. 2019;99:57–65.

113. Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho YC, et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus-A Mini Review. Int J Mol Sci. 2025;26(7).

114. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. Front Psychiatry. 2019;10:974.

115. Varghese FP, Brown ES. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001;3(4):151–5.

116. Ziemichod W, Kurowska A, Grabowska K, Kurowska M, Biala G. Characteristics of Seltorexant-Innovative Agent Targeting Orexin System for the Treatment of Depression and Anxiety. Molecules. 2023;28(8).

117. Gao T, Xiang H, Wu QN, Zhu LS, Pei WJ, Fu WJ, et al. Advances in the research of comorbid insomnia and depression: mechanisms, impacts, and interventions. Front Psychiatry. 2025;16:1468212.

118. Xie M, Huang Y, Cai W, Zhang B, Huang H, Li Q, et al. Neurobiological Underpinnings of Hyperarousal in Depression: A Comprehensive Review. Brain Sci. 2024;14(1).

119. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. J Affect Disord. 2011;135(1-3):10–9.

120. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Psychiatry. 2016;16(1):375.

121. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R, Jr., Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. Sleep Med. 2010;11(9):822–7.

122. Xu G, Li X, Xu C, Xie G, Liang J. Effect of insomnia in the major depressive disorder. BMC Neurol. 2022;22(1):341.

123. Mesens S, Kezic I, Van Der Ark P, Etropolski M, Pandina G, Benes H, et al. Treatment effect and safety of seltorexant as monotherapy for patients with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Mol Psychiatry. 2025;30(6):2427–35.

124. Mesens S, Krystal AD, Melkote R, Xu H, Pandina G, Saoud JB, et al. Efficacy and Safety of Seltorexant in Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2025.

125. Thase MEea. Seltorexant, Adjunctive to Antidepressants, in Adults With Major Depressive Disorder With Insomnia Symptoms: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Biological Psychiatry. 2024;97(9):S169 – S70.

126. Persons reporting a chronic disease, by disease, sex, age and educational attainment level | Eurostat [14/09/25]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_CD1E/bookmark/bar?lang=en&bookmarkId=2d249b06-f173-48b3-b6ed-e90b57e6f683&c=1630929463177&page=time:2019.

127. Bessa JM, Carvalho S, Cunha IB, Fernandes M, Matos-Pires A, Neves R, et al. Treatment-Resistant Depression in Portugal: Perspective From Psychiatry Experts. Front Psychiatry. 2022;13:824919.

128. Madeira L, Queiroz G, Henriques R. Prepandemic psychotropic drug status in Portugal: a nationwide pharmacoepidemiological profile. Sci Rep. 2023;13(1):6912.

129. Utilização de benzodiazepinas e análogos — Portugal, 2016 [14/09/25]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2219894/Utliliza%C3%A7%C3%A3o+de+Benzodiazepinas+e+an%C3%A1logos/adb100fa-4a77-4eb7-9e67-99229e13154f.

130. Ma TT, Wang Z, Qin X, Ju C, Lau WCY, Man KKC, et al. Global trends in the consumption of benzodiazepines and Z-drugs in 67 countries and regions from 2008 to 2018: a sales data analysis. Sleep. 2023;46(10).

131. Quviviq | European Medicines Agency (EMA) [14/09/25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quviviq.

132. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? Adv Pharmacol Sci. 2012;2012:416864.

133. Relatório Público de Avaliação | Spravato (Escetamina) | INFARMED [14/09/25]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A

7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Spravato+%28escetamina%292/aa2ca597-0cd6-360b-98b9-a7bf3ed539ba.

134. Amaraneni A, Chippa V, Goldin J, Rettew AC. Anticoagulation Safety. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

135. Applefield D, Krishnan S. Protamine. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

136. Ashurst JV, Schaffer DH, Nappe TM. Methanol Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

137. Byrd LB, Asuka E, Martin N. Antidotes. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

138. Casale J, Patel P. Fluorouracil. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

139. Dawn L, Whited L. Dimercaprol. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

140. Debnath D, Cheriyath P. Octreotide. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

141. Gold JM, Raja A. Cisplatin. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

142. Gupta R, Parmar M. Pralidoxime. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

143. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

144. Hegde VS, Nagalli S. Leucovorin. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

145. Imbrescia K, Moszczynski Z. Vitamin K. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

146. Iqbal A, Glagola JJ, Nappe TM. Ethylene Glycol Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

147. Morris CH, Baker J. Glucagon. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

148. Patel P, McLendon K, Preuss CV. Atropine. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

149. Schaffer DH, Poole ND, Traylor J. Cyanide Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

150. Senewiratne NL, Woodall A, Can AS. Sodium Bicarbonate. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

151. Velasquez J, Wray AA. Deferoxamine. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.

Anexos

Anexo 1. Tabela de Antídotos Farmacológicos: Mecanismos e Aplicações Clínicas (41, 43, 45, 48, 134-151)

Fármaco	Antídoto	Regime de Administração	Precauções
5-Fluorouracilo, Capecitabina	Triacetato de Uridina	10 g VO a cada 6h por 20 doses.	- Iniciar até 96h após a sobredosagem. - Administrar com antieméticos.
Antidepressivos Tricíclicos, Salicilatos	Bicarbonato de Sódio	TCA: 1–2 mEq/kg IV em bólus, depois infusão para pH 7,5–7,55. Salicilatos: 150 mEq em 1 L D5W a 2–3 mL/kg/h.	- Evitar em hipocaliémia ou hipocalcémia. - Monitorizar sobrecarga de fluidos.
Apixabano, Rivaroxabano	Andexanet	Dose Baixa: 400 mg IV (30 mg/min), depois 4 mg/min até 120 min. Dose Alta: 800 mg IV (30 mg/min), depois 8 mg/min até 120 min.	- Monitorizar trombose. - Possível imunogenicidade com uso repetido.
Arsénio, Mercúrio, Chumbo, Ouro	Dimercaprol	Arsénio/mercúrio: 3–5 mg/kg IM a cada 4h por 2 dias. Chumbo: 4 mg/kg IM, depois 3–4 mg/kg a cada 4–12h.	- Contraindicado em alergia ao amendoim (excipiente). - Pode causar hipertensão, taquicardia, nefrotoxicidade.
Benzodiazepinas	Flumazenil	Inicial: 0,2 mg IV em 30 seg. Se necessário: 0,3 mg IV após 60 seg. Doses adicionais: 0,5 mg a cada 60 seg (máx. 3 mg).	- Risco de convulsões em dependentes de BZD. - Contraindicado em epilepsia tratada com BZD prolongadas. - Pode causar abstinência e ressedação.
Betabloqueadores, Bloqueadores de canais de cálcio	Glucagon	Sobredosagem: 3–10 mg IV em bólus, depois 3–5 mg/h IV.	- Pode causar vómitos (risco de aspiração). - Associar glicose se houver hipoglicemia.
Cianeto	Tiossulfato de Sódio	12,5 g IV (adulto) ou 1,65 mL/kg de solução a 25% (pediatria).	- Monitorizar sinais de toxicidade.
Cisplatina	Tiossulfato de Sódio	Ototoxicidade: 16 g/m² IV em 15 min, 6h após cisplatina.	- Monitorizar hipocalcemia.
Dabigatrano	Idarucizumab (Praxbind)	5 g IV (duas infusões de 2,5 g em 5-10 min).	- Risco de trombose pós-reversão. - Monitorizar hipersensibilidade.
Etilenoglicol, Metanol	Fomepizol	Ataque: 15 mg/kg IV. Manutenção: 10 mg/kg a cada 12h por 4 doses, depois 15 mg/kg a cada 12h.	- Ajustar dose na hemodiálise. - Monitorizar depressão do SNC.
Ferro	Deferoxamina	Agudo: 15 mg/kg/h IV (máx. 6 g/24h). Crónico: 20–40 mg/kg SC por 8–12h.	- Risco de hipotensão, SDRA, toxicidade ocular/auditiva. - Contraindicado em insuficiência renal grave.
Heparina	Sulfato de Protamina	1 mg IV por 1 mg de heparina (<8h da dose).	- Risco de anafilaxia (evitar em alergia a peixe). - Administrar lentamente para evitar hipotensão.

Metotrexato	Glucarpidase	MTX >1 µM após 48h: 50 U/kg IV em 5 min (dose única).	Leucovorina não deve ser administrado nas 2 horas anteriores ou posteriores à administração.
MTX, Pemetrexedo, Antifolatos	Leucovorina (Ác. Folínico)	MTX em baixa dose: 10–15 mg/m² IV/IM a cada 6h até níveis < 0,05 µM. MTX em alta dose: 100 mg/m² IV, depois 12 mg/m² IM a cada 6h. Pemetrexede: 100 mg/m² IV, depois 50 mg/m² a cada 6h.	- Evite uso intratecal (neurotóxico). - Ajuste em insuficiência renal. - Não usar para MTX intratecal (usar glucarpidase).
Opióides	Naloxona	Inicial: 2–10 mg IV/IM. Infusão: 0,25–0,5 mg/kg/h.	- Pode precipitar abstinência grave. - Monitorizar renarcotização.
Paracetamol	Acetilcisteína (NAC)	Oral: 140 mg/kg ataque, depois 70 mg/kg a cada 4h (17 doses). IV: 150 mg/kg em 60 min, depois 50 mg/kg por 4h, depois 100 mg/kg por 16h.	- Monitorizar reações anafilactóides. - Cautela em asmáticos e insuficiência renal.
Sulfonilureias	Octreotido	Adultos: 50 mcg SC a cada 6h. Crianças: 1–10 mcg/kg/dia SC.	- Monitorizar glicemia de perto. - Associar infusão de dextrose.
Varfarina	Vitamina K	Hemorragia ligeira: 1–10 mg VO. Hemorragia grave: 10 mg IV em 30 min (máx. 1 mg/min).	- Risco de anafilaxia IV. - Ação tardia (usar PCC para reversão imediata).
Varfarina, Apixabano, Rivaroxabano, *Dabigatrano**	Octaplex	1. Reversão da varfarina: INR 2–4: 25 UI/kg (máx.: 2.500 UI) INR 4–6: 35 UI/kg (máx.: 3.500 UI) INR >6: 50 UI/kg (máx.: 5.000 UI) 2. Reversão de AOD e Dabigatrano Dose fixa de 2000 UI *ou* 50 UI/kg (max 3000 UI) Taxa: Administrar por via IV a 1000 UI/5min. **uso menos consensual no caso do dabigatrano*	Risco tromboembólico: aumento do risco de TVP, EP, IM ou AVC; utilizar com precaução em doentes com história de trombose ou CID. Evitar em doentes com trombocitopenia induzida por heparina (TIH).
Organofosfatos	Atropina + Pralidoxima	Dose inicial: Em casos graves, administrar 2–5 mg IV em adultos ou 0,05 mg/kg IV em pediatria. Em casos ligeiros ou moderados, administrar 1–2 mg IV e titular até ao efeito. Duplicar a dose a cada 5–10 minutos até surgirem sinais de atropinização. Manutenção: Infusão contínua (10–20% da dose inicial total por hora) ou bolus intermitentes para manter o efeito. Pralidoxima: Coadministrar 1–2 g IV durante 30 min, seguido de infusão. Essencial para a reativação da acetilcolinesterase.	Precauções: Continuar a atropinização até à recuperação completa (pode demorar dias). Vigiar a FC, os sons pulmonares, as pupilas e as secreções. Evitar a pralidoxima tardia — previne o envelhecimento enzimático. Ajustar a posologia para doentes pediátricos/geriátricos (maior sensibilidade aos efeitos secundários).

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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