



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Duarte Nuno Sampaio Loio

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O SONO E A
INSÓNIA: Das bases moleculares às novas abordagens terapêuticas”
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da
Dra. Mariana Caetano Cosme, do Dr. Tiago Balula e do
Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira apresentados à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra,
para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Duarte Nuno Sampaio Loio

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada
“O Sono e a Insónia:
Das bases moleculares às novas abordagens terapêuticas”

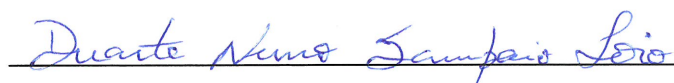
Referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dr.^a Mariana Caetano Cosme, do Dr. Tiago Balula e do Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020

Eu, Duarte Nuno Sampaio Loio, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015216313, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Sono e a Insónia: Das bases moleculares às novas abordagens terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de julho de 2020.



(Duarte Nuno Sampaio Loio)

*Aos meus pais, as pessoas mais importantes da minha vida, a quem devo tudo, e por quem tenho
um amor incondicional!*

AGRADECIMENTOS

Ao meu Pai que é o Homem mais excepcional que conheço, um exemplo de vida, de conhecimento e de sabedoria. É indescritível tudo aquilo que fizeste por mim. És a minha referência de vida e a maior fonte de inspiração. - *Veni, vidi, vici.* -

À minha Mãe pelo amor e carinho que me dá todos os dias, pela constante preocupação com o meu bem-estar e pelas palavras de incentivo e alento que me transmite constantemente.

À Catarina e à Marisa por me transmitirem sempre bons conselhos e por serem umas irmãs sempre presentes.

À menina da minha vida, a Carolina, por ser tão especial para mim, por me dar a força e o alento necessário para conseguir ultrapassar todas as barreiras e acreditar que seria possível concretizar este sonho. Foram vários anos de muito esforço, muitas viagens, muitas saudades e, sobretudo, muito amor e muita amizade. Sem ela, não seria possível vencer esta batalha.

Ao Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira pela excelente orientação, disponibilidade e prestabilidade para me apoiar no desenvolvimento da monografia.

À Dr^a. Mariana Cosme por ter contribuído para o meu desenvolvimento profissional e me transmitir sempre as melhores explicações.

Ao Dr. Tiago Balula por me integrar de forma excelente na Farmácia Nery e me dar a oportunidade de contactar com uma equipa belíssima.

Ao Carlos Ferreira pelos grandes momentos passados juntos ao longo de vários anos.

Ao Guilherme, ao Jorge, à Maria, ao Luís Pedro, e à Ana Sofia pelos momentos de diversão, entreajuda e apoio vividos ao longo desta longa jornada.

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é de alguém que acredite que ele possa ser realizado.”

RESUMO

O presente documento insere-se no contexto da unidade curricular “Estágio” do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas. Encontra-se dividido em três partes, sendo a primeira respeitante ao Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar, a segunda ao Relatório de estágio em Farmácia Comunitária e a última parte à monografia intitulada “O Sono e a Insónia: Das bases moleculares às novas abordagens terapêuticas”.

Neste sentido, nas duas primeiras partes é efetuada uma análise SWOT, com o intuito de analisar e avaliar as principais atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar e Comunitária.

No que respeita à monografia, é efetuada uma abordagem aos aspetos mais relevantes do sono e da insónia. Quanto ao sono, este é uma condição fisiológica essencial à saúde e ao nosso bem-estar, atendendo às suas importantes funções, nomeadamente a consolidação da memória, a renovação neuronal e a conservação da energia. Por outro lado, a insónia define-se pela redução patológica da quantidade e qualidade do sono, com consequentes repercussões no quotidiano do ser humano. O tratamento engloba uma componente não farmacológica e outra farmacológica, salientando-se a necessidade de estudos adicionais, para identificar a melhor combinação entre ambas. Além disso, como a investigação tem sido cada vez mais intensa, os ensaios clínicos têm-se refletido também sobre novas abordagens terapêuticas, tornando perfeitamente natural o entusiasmo dos especialistas com o desenvolvimento daquelas, na convicção de que será mais ampla a oferta clínica.

Por fim, refletimos, de forma concisa, a conexão entre padrão alimentar, microbiota intestinal e sono.

Palavras-chave: Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária, Sono, Insónia, Terapêuticas não farmacológicas, Terapêuticas farmacológicas, Novas abordagens terapêuticas, Microbiota intestinal.

ABSTRACT

This document was elaborated from the “Internship” subject framework, as a part of the Coimbra’s University Pharmaceutical Sciences Master’s Degree. Its structure includes three distinct parts, being the first one based on the internship report on Hospital Pharmacy, the second one focusing on the internship report on Community Pharmacy, and finally a third part which presents the monograph entitled “Sleep and Insomnia: From molecular bases to new therapeutic approaches”.

The above mentioned monograph proposes an approach on the most relevant aspects of sleep and insomnia. On the one hand, sleep is an essential physiologic condition to human health and well-being taking into account its important functions, namely memory consolidation, neuronal renewal and energy conservation. On the other hand, insomnia is defined by the pathological reduction on sleep both on quantity and quality terms, with consequent repercussions on the individual’s everyday life. Treatment of insomnia includes pharmacological and non-pharmacological approaches, whose combination for better results stills needs further investigation. Moreover, as investigation has progressively become more intense, clinical trials tend to reflect new therapies as well, which has had an impact on specialist’s enthusiasm for developing and broadening the clinical offer.

Lastly, a concise analysis of the connexion between dietary pattern, intestinal *microbiota* and sleep will be submitted to discussion.

Keywords: Hospital Pharmacy, Community Pharmacy, Sleep, Insomnia, Non-pharmacological therapies, Pharmacological therapies, New therapeutic approaches, Intestinal microbiota.

ÍNDICE

CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

INTRODUÇÃO.....	15
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	16
1.1. Hospital CUF Viseu	16
1.2. Serviços Farmacêuticos do HCV	16
2. ANÁLISE SWOT	17
2.1. Pontos Fortes.....	17
2.1.1. Recursos Humanos	17
2.1.2. Gestão e Organização dos SF do HCV	18
2.1.3. Dispensa e distribuição de medicamentos.....	19
2.1.4. Validação da prescrição médica	20
2.2. Pontos Fracos	20
2.2.1. Tempo de estágio.....	20
2.2.2. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório.....	21
2.2.3. Farmacotecnia	21
2.3. Oportunidades.....	21
2.3.1. Intervenção Farmacêutica.....	21
2.3.2. Relação de proximidade entre os profissionais de saúde	22
2.3.3. Setor privado.....	23
2.3.4. Auditoria aos carros e malas de emergência	23
2.4. Ameaças	23
2.4.1. Dificuldade de acesso à carreira de Farmacêutico Hospitalar	23
2.4.2. Restantes profissionais de saúde e o papel do farmacêutico	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
ANEXOS	27

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

INTRODUÇÃO.....	36
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	37
1.1. Farmácia Nery.....	37
2. ANÁLISE SWOT	38
2.1. Pontos Fortes.....	38
2.1.1. Equipa e integração na farmácia	38
2.1.2. Atendimento, Fidelização e Aconselhamento Farmacêutico	39
2.1.3. Controlo de prazos de validade.....	39
2.1.4. Aplicação de conhecimentos	40
2.2. Pontos Fracos	40
2.2.1. Preparação de manipulados	40

2.2.2. Sistema Informático	40
2.3. Oportunidades.....	41
2.3.1. Participação em formações.....	41
2.3.2. O Valor do Farmacêutico e da profissão farmacêutica	42
2.3.3. Receitas eletrónicas desmaterializadas.....	42
2.4. Ameaças	43
2.4.1. Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação.....	43
2.4.2. Rutura de Medicamentos.....	43
3. CASOS PRÁTICOS.....	44
CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

CAPÍTULO III - O SONO E A INSÓNIA: DAS BASES MOLECULARES ÀS NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

INTRODUÇÃO.....	48
1. O SONO: UM FENÓMENO VITAL.....	49
1.1. Conceito e funções.....	49
1.2. Estrutura e funcionamento neurofisiológico do sono	51
1.3. Neurofisiologia do sono	53
1.3.1. Estruturas cerebrais relacionadas com o sono.....	53
1.3.2. O sono e a produção hormonal	53
1.3.3. Mecanismos de regulação do sono-vigília	53
1.3.4. Neurotransmissores do ciclo sono-vigília.....	54
1.3.4.1. Sistemas neuroquímicos promotores da vigília.....	54
1.3.4.2. Sistemas neuroquímicos indutores do sono.....	56
1.4. Perturbações do sono.....	57
2. INSÓNIA: UMA GRAVE PERTURBAÇÃO.....	58
2.1. Conceito e classificação da insónia	58
2.2. Epidemiologia da insónia.....	58
2.3. Etiologia da insónia.....	59
2.4. Consequências da insónia.....	60
2.5. Avaliação clínica da insónia	60
3. TRATAMENTO DA INSÓNIA.....	61
3.1. Terapêutica não farmacológica da insónia.....	62
3.2. Terapêutica não convencional.....	63
3.3. Terapêutica farmacológica da insónia.....	63
3.3.1. Moduladores dos recetores GABA.....	64
3.3.2. Agonistas dos recetores da melatonina	65
3.3.3. Antagonistas dos recetores da Histamina H ₁	65
3.3.4. Antagonistas dos recetores da orexina.....	66
3.4. Novas abordagens terapêuticas da insónia.....	67

3.4.1. Terapêutica farmacológica.....	67
3.4.2. Terapia Ebb®	70
4. A INTERRELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O METABOLISMO, O PADRÃO ALIMENTAR E O SONO.....	71
CONCLUSÃO	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Impresso de pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE).....	28
Figura 2 - Modelo de gestão de stock “Kanban”.	29
Figura 3 - Rotulagem de medicamentos de Risco.....	29
Figura 4 - Anexo IV de registo da dispensa de estupefacientes e psicotrópicos.....	31
Figura 5 - Anexo X de registo da administração de estupefacientes e psicotrópicos.....	31
Figura 6 - Impresso de requisição, distribuição e administração de hemoderivados.	32
Figura 7 - Hipnograma do sono.	52
Figura 8 - Vias promotoras da vigília.....	55
Figura 9 - Vias indutoras do sono.....	56
Figura 10 - Relação entre redução do sono, microbiota intestinal, inflamação e desregulação metabólica.....	75

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Análise SWOT.	17
Tabela 2 - Tarefas realizadas no estágio curricular.	27
Tabela 3 - Medidas preventivas na exposição a fármacos perigosos na farmácia.....	30
Tabela 4 - Descrição do caso clínico.....	33
Tabela 5 - Terapêutica farmacológica durante o período de internamento.....	33
Tabela 6 - Análise SWOT	38
Tabela 7 - Funções do sono.....	50
Tabela 8 - Estados e fases do sono	51
Tabela 9 - Perturbações do sono	57
Tabela 10 - Consequências da insónia.....	60
Tabela 11 - Terapêutica não farmacológica da insónia.....	63
Tabela 12 - Terapêutica farmacológica da insónia.....	67
Tabela 13 - Novas abordagens farmacológicas.....	70
Tabela 14 - Os nutrientes e a produção de neurotransmissores	73

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPÍTULO I

AO – Assistente operacional

AUE – Autorização Utilização Excepcional

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CUF – Companhia União Fabril

FH – Farmácia Hospitalar

FHM – Formulário Hospitalar do Medicamento

HCV – Hospital CUF Viseu

INFARMED, I. P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

JMS – José de Mello Saúde

LASA – *Look Alike, Sound Alike*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

CAPÍTULO II

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

FC – Farmácia Comunitária

FN – Farmácia Nery

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

CAPÍTULO III

5 - HT – Recetores da serotonina

AASM – *Academia Americana de Medicina do Sono*

ACh – Acetilcolina

AMT – Agonista dos recetores da melatonina

BzD – Benzodiazepinas

BzRA – *Benzodiazepine Receptor Agonist*

CID -10 – Classificação Internacional de Doenças
CR – *Controlled release*
DA – Dopamina
DORA – Antagonista duplo do recetor da orexina
DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EEG – Eletroencefalograma
EMA – *European Medicines Agency*
EMG – Eletromiograma
EOG – Eletro-oculograma
EUA – Estados Unidos da América
FC – Frequência cardíaca
FDA – *Food Drug Administration*
FR – Frequência respiratória
GABA – Ácido γ -aminobutírico
H₁ – Recetor da histamina
HA – Histamina
HC – Hormona de Crescimento
ICSD – *Classificação Internacional das Perturbações do Sono*
INSI – Insónia inicial
LC – Locus coeruleus
LS – Latência do sono
MI – Microbiota intestinal
MnPo – Núcleo pré-ótico mediano
MS – Manutenção do sono
MT – Melatonina
MT₁ – Recetor da melatonina 1
MT₂ – Recetor da melatonina 2
MTC – Medicina Tradicional Chinesa
MTLP – Melatonina de libertação prolongada
NA – Noradrenalina
NDR – Núcleo dorsal de raphe
NREM – *Non-Rapid Eye Movement*
NSQ – Núcleo Supraquiasmático
OMS – Organização Mundial de Saúde

OX₁R – Recetor da orexina 1
OX₂R – Recetor da orexina 2
PA – Pressão arterial
PB – Proséncéfalo basal
PS – Perturbações do sono
PSG – Polissonografia
REM – *Rapid Eye Movement*
SNC – Sistema Nervoso Central
SORA – Antagonista seletivo do recetor da orexina
SRAA – Sistema reticular ativador ascendente
TCC - I – Terapia cognitivo-comportamental orientada para a insónia
TI – Tratamento da insónia
TIC – Tratamento da insónia crónica
TLD – Núcleo tegmental laterodorsal
TMN – Núcleo tuberomamilar
TPP – Núcleo tegmental pedunculopontino
TTS – Tempo total de sono
v.g. – Por exemplo
VLPO – Núcleo pré-ótico ventrolateral

CAPÍTULO I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA HOSPITALAR

HOSPITAL CUF VISEU

INTRODUÇÃO

O presente relatório de estágio em Farmácia Hospitalar (FH) surge no âmbito da unidade curricular “Estágio”, respeitante ao plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). O estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital CUF Viseu (HCV), no período compreendido entre 6 de janeiro e 28 de fevereiro de 2020. Todo o percurso foi orientado e supervisionado, de forma criteriosa e minuciosa, pela Dr.^a Mariana Caetano Cosme, Diretora Técnica dos SF do HCV.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) contemplam todas as atividades subjacentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde. Asseguram a terapêutica medicamentosa aos doentes, com a máxima qualidade, eficácia e segurança, prestando o devido aconselhamento aos doentes e aos restantes profissionais de saúde^{1,2}.

Neste sentido, a componente de estágio em FH procura integrar, a nível profissional, os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o percurso académico, preparando o estagiário para as exigências e desafios diários característicos da profissão.

Com este relatório pretendo sintetizar, de forma crítica, todas as atividades exercidas ao longo do estágio nas diversas vertentes da FH (Anexo I), assim como as competências adquiridas para o futuro exercício profissional, enquanto farmacêutico.

De acordo com as normas de elaboração do relatório de estágio, este encontra-se redigido e organizado segundo uma análise SWOT³, que permite sublinhar os pontos fortes (*Strengths*), os pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Esta abordagem evidencia, assim, os pontos fortes, os fracos, as oportunidades e as ameaças observadas no decurso do estágio.

Em suma, todas as atividades efetuadas ao longo deste período, aprofundaram o meu conhecimento nas diversas áreas da responsabilidade do farmacêutico hospitalar, possibilitando aumentar as minhas capacidades e a autonomia para o exercício das respetivas funções.

I. CONTEXTUALIZAÇÃO

I.1. Hospital CUF Viseu

O Hospital CUF Viseu trata-se de uma unidade hospitalar situada na Rua do Belo Horizonte n.º 8, na cidade de Viseu. Inaugurada em 2016, constitui a primeira unidade privada do grupo José de Mello Saúde (JMS) localizada no Centro do país⁴. Caracteriza-se pelo rigor, inovação e experiência em gestão hospitalar do grupo JMS. Sendo um dos principais grupos privados na área da saúde, dispõe de uma vasta rede de unidades hospitalares e de ambulatório, distribuídas por vários pontos do país⁵.

O HCV destaca-se por apresentar uma ampla oferta de cuidados de saúde, contemplando especialidades médico-cirúrgicas, Serviço de Atendimento Permanente geral e pediátrico e Serviço de Internamento. Na globalidade disponibiliza 31 camas na área do internamento, 3 salas de bloco cirúrgico e duas de pequena cirurgia, 6 camas na Unidade de Cuidados Intermédios e uma extensa área de ambulatório com 40 gabinetes destinados à realização de exames e consultas das diversas especialidades médicas⁶.

I.2. Serviços Farmacêuticos do HCV

Os SFH são fundamentais para o devido funcionamento de uma unidade hospitalar, integrando uma equipa multidisciplinar e criteriosa, que faculta ao doente um acesso à medicação no tempo certo e com a melhor eficácia clínica possível. Dessa forma, garante uma organização e uma gestão cuidada, quer do circuito do medicamento, quer dos produtos farmacêuticos².

Segundo o regulamento geral da FH, legislado pelo Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, os SFH representam o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, para colaborar nas funções de assistência e na promoção de ações de investigação científica e de ensino, sendo a direção técnica exercida obrigatoriamente por um farmacêutico hospitalar⁷. Assim sendo, os SF do HCV têm como missão promover a melhor prestação de cuidados farmacêuticos de forma a garantir uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, com o objetivo de alcançar resultados positivos em saúde e possibilitar uma qualidade de vida mais satisfatória⁸.

Como tal, apresentam uma equipa constituída por uma farmacêutica e duas assistentes operacionais (AO), que se certificam da correta distribuição, segurança e qualidade dos medicamentos adstritos ao formulário hospitalar. Localizam-se no piso -I e funcionam de 2ª a 6ª feira, das 9 às 19 horas. O espaço físico encontra-se dividido da seguinte forma: zona de

receção de encomendas; estantes/prateleiras onde se encontram todos os medicamentos distribuídos por zona dourada (zona de maior rotação de *stock*) e zona azul escura (zona de menor rotatividade); zona com frigoríficos (armazenamento de vacinas, citotóxicos e medicamentos de frio); armário de citotóxicos; cofre (armazenamento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas); zona de armazenamento de produtos inflamáveis, antissépticos e desinfetantes; armários com produtos excedentes; gabinete da direção técnica e laboratório de preparação de manipulados.

2. ANÁLISE SWOT

Tabela I - Análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Recursos Humanos. ✓ Gestão e organização dos SF do HCV. ✓ Dispensa e distribuição de medicamentos. ✓ Validação da prescrição médica. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Duração do estágio. ✓ Distribuição em regime de ambulatório. ✓ Farmacotecnia.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Intervenção Farmacêutica. ✓ Relação de proximidade entre os profissionais de saúde. ✓ Setor privado. ✓ Auditoria aos carros e malas de emergência. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dificuldade de acesso à carreira de Farmacêutico Hospitalar. ✓ Restantes profissionais de saúde e o papel do farmacêutico.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Recursos Humanos

A equipa dos SF do HCV destaca-se pela competência, responsabilidade, dedicação e qualidade que empregam nas diversas atividades relativas ao circuito do medicamento. É uma equipa jovem com bastante dinamismo, tendo cada um dos elementos tarefas bem definidas, no sentido de manter em pleno o funcionamento do serviço. O acompanhamento durante o

estágio foi excelente, tendo sido muito bem integrado na equipa. Todas as tarefas que desempenhei foram sempre acompanhadas de explicação prévia, o que me permitiu participar ativamente em toda a metodologia diária de trabalho.

2.1.2. Gestão e Organização dos SF do HCV

A gestão de medicamentos realizados pelos SFH engloba uma série de procedimentos (seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição) que têm como intuito garantir a disponibilidade e a acessibilidade dos medicamentos e produtos farmacêuticos a todos os doentes².

No HCV, a seleção e a aquisição respeitam os requisitos do Formulário Hospitalar dos Medicamentos (FHM) da JMS, definido pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). No caso dos medicamentos que não se encontrem no FHM, ou se encontrem em rutura a nível nacional, é necessário fazer um pedido de aquisição através de uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE) à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), segundo o disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto⁹ (Anexo 2). Relativamente à receção de mercadorias, é efetuada a conferência da fatura com a respetiva nota de encomenda, verificando-se o lote, prazo de validade e quantidade encomendada. O armazenamento é efetuado através de uma metodologia própria que engloba a estratégia *Kaizen*, a qual promove uma melhoria contínua com pequenas alterações¹⁰. Assim sendo, é colocado junto ao produto um cartão de sinalização “*Kanban*” (Anexo 3) que reúne o código, a designação, ponto de encomenda e quantidade a encomendar do respetivo produto. Além disto, o armazenamento ocorre segundo o princípio “*first expired, first out*”, de modo a que os produtos com menor prazo de validade sejam retirados em primeiro lugar. Como medida preventiva, todos os medicamentos, que possam constituir risco para o doente, encontram-se rotulados com determinados alertas: um sinal de “STOP” em medicamentos de alerta máximo e medicamentos LASA (nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante)¹¹ e um “semáforo” em medicamentos com mais de uma dosagem disponível para a mesma substância ativa (Anexo 4).

Neste contexto de prevenção, no desenrolar do estágio tive a oportunidade de elaborar um documento com os medicamentos que constituem risco para a saúde (do inglês, *Hazardous Drugs*), aquando da sua exposição ocupacional, e uma tabela com as medidas preventivas (Anexo 5).

2.1.3. Dispensa e distribuição de medicamentos

Os SF do HCV estabelecem uma forte dinâmica relativamente aos sistemas de distribuição, assegurando que o medicamento chegue ao doente certo, em dose certa e de acordo com o horário prescrito, de forma rápida, segura e eficaz. Implica, necessariamente, uma comunicação eficiente entre os profissionais de saúde, nomeadamente entre a equipa médica, enfermeiros e farmacêuticos. Este contacto é fundamental para garantir a minimização de erros no circuito do medicamento e assegurar uma distribuição racional, otimizando o custo/eficiência. No HCV a distribuição de medicamentos ocorre de diversas formas:

- Distribuição individual diária em dose unitária: É um sistema que apresenta muitas vantagens, nomeadamente o aumento da segurança do medicamento, a redução de custos e a prevenção de ocorrência de interações medicamentosas. O processo inicia-se com a validação da prescrição médica, por parte do farmacêutico. De seguida, é feita a preparação individualizada por doente, em gavetas identificadas com o nome do doente, número da cama e número do processo clínico. O papel do farmacêutico é imprescindível, permitindo o acompanhamento do historial clínico e farmacoterapêutico de cada doente, durante o tempo de internamento. Este sistema permite assim a dispensa da medicação diretamente ao serviço, em doses individuais, por um período de 24 horas.

- Distribuição de medicamentos por reposição de níveis: Neste sistema de distribuição de medicamentos ocorre reposição de stock nivelado, que é definido pelo coordenador clínico, enfermeiro-chefe e farmacêutico, segundo os gastos efetuados pelo serviço.

- Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Estes medicamentos encontram-se sujeitos a um controlo especial na sua dispensa, uma vez que são medicamentos com legislação específica. Além disso, todos os registos devem ser guardados por um período de pelo menos 5 anos, para estupefacientes e psicotrópicos e de pelo menos 50 anos, para hemoderivados. Os estupefacientes e psicotrópicos estão armazenados num espaço fechado, onde geralmente apenas o farmacêutico tem acesso. Aquando da sua dispensa, é obrigatório o preenchimento do Anexo IV (Anexo 6) e Anexo X (Anexo 7), disponíveis na Portaria n.º 981/98, de 8 de junho¹². O Anexo X é enviado juntamente com os medicamentos para os serviços clínicos, de forma a que sejam registadas todas as administrações efetuadas a cada doente. Quando estiver completamente preenchido, o duplicado é arquivado no serviço e o original é enviado aos SF, para reposição de stock. Por seu turno, a dispensa de hemoderivados segue igualmente um controlo rigoroso devido ao risco biológico associado. É regulado pelo despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro¹³, que contempla a requisição, distribuição e administração destes medicamentos. O modelo (Anexo 8) é constituído por duas vias, “Via

serviço” e “Via farmácia”. A Via farmácia dispõe de três quadros (A, B e C), e a Via serviço contempla mais um, o quadro D. A dispensa inicia-se com o preenchimento do quadro C pelo farmacêutico, identificando o hemoderivado, o lote, a quantidade e o número de certificado de autorização do INFARMED, I.P.. Posteriormente, o impresso é entregue ao serviço requisitante, no qual o enfermeiro assina a sua receção e o médico preenche os quadros A e B (identificação do médico e do doente). O quadro D é preenchido pelo enfermeiro, aquando da administração.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar e colaborar em todos estes processos de distribuição de medicamentos, que no meu entendimento, são efetuados de forma bastante rigorosa no HCV.

2.1.4. Validação da prescrição médica

A validação da prescrição médica, como parte integrante da atividade do farmacêutico hospitalar, pressupõe a realização de uma análise detalhada para assegurar que o tratamento prescrito é correto, tendo em conta o perfil clínico e farmacoterapêutico do doente. Deste modo, no HCV, a validação é feita pela Dr.^a Mariana Cosme, de forma criteriosa, havendo especial atenção no que concerne a possíveis interações medicamentosas, alergias, posologia e doses prescritas. Esta análise é feita sempre com base no historial clínico e no resultado das análises e exames realizados pelo doente.

Atendendo à importância e responsabilidade desta função, considero que os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF foram uma mais valia e contribuíram para desenvolver a capacidade de avaliação farmacoterapêutica, sendo de relevar que a Dr.^a Mariana Cosme foi o rosto fundamental no apoio e na transmissão dos conhecimentos de índole clínico. No Anexo 9 apresento um caso clínico que permitiu interligar os conhecimentos obtidos nas áreas de farmacologia e de farmácia clínica.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Tempo de estágio

A duração do tempo de estágio em Farmácia Hospitalar é limitada a dois meses, o que considero extremamente pouco, uma vez que nesta área existem diversos setores que requerem uma integração e uma dedicação de maneira a adquirir as bases e a autonomia necessária para a realização das atividades de forma rigorosa e eficiente. Assim sendo, complexidade das tarefas adstritas à FH exige uma permanência maior do futuro farmacêutico, nesta componente de estágio.

2.2.2. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório

A cedência de medicamentos em regime de ambulatório permite ao doente iniciar ou continuar a sua terapêutica, de forma mais cómoda, fora do ambiente hospitalar. Aplica-se em doentes com patologias crónicas (esclerose múltipla, artrite reumatoide, doenças oncológicas, infeção por VIH), polimedicados, no caso de fármacos com margem terapêutica curta, entre outros, que necessitam de um controlo mais apertado e rigoroso. Ao contrário dos hospitais públicos, na qual a cedência é mais notória, nos hospitais privados, o volume de dispensas em regime de ambulatório é relativamente menor.

No HCV, a dispensa ocorre sobretudo em doentes com patologias oncológicas fazendo-se um eficaz acompanhamento farmacoterapêutico e o correto aconselhamento ao doente.

2.2.3. Farmacotecnia

A Farmacotecnia representa um setor dos SFH onde é efetuada a formulação e preparação de medicamentos que não são comercializados, assim como a adequação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente. Como tal, incluem-se nesta área as preparações asséticas, estéreis, não estéreis e de embalagem de doses unitárias sólidas². No HCV apenas se aplicam as duas últimas. Apresenta um laboratório plenamente equipado, existindo armários devidamente identificados onde se guardam as matérias primas e todo o material necessário para realização de manipulados; no entanto, o volume de prescrições é relativamente reduzido. Apesar disso, durante o tempo de estágio tive a oportunidade de preparar “Ácido acético a 3%”, “Ácido tricloroacético a 70%”, “Álcool a 50%” e “Ácido tricloroacético a 30%”.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Intervenção Farmacêutica

A intervenção farmacêutica a nível hospitalar ocorre a vários níveis, sendo exemplo, a validação da prescrição médica, o seguimento farmacoterapêutico, a reconciliação da terapêutica, o apoio na decisão clínica, a farmacovigilância, a farmacocinética clínica, entre outras. Nesta medida, é fundamental a integração do farmacêutico nas equipas multidisciplinares de saúde. Assim, no decurso do estágio, foi-me dada a oportunidade de

acompanhar e realizar diversas intervenções no momento da validação da prescrição médica, como, por exemplo, nas seguintes situações:

- Doente com historial clínico de fibrilhação auricular, não estava prescrito um anticoagulante (fundamental nesta patologia), e, por isso, alertámos o médico;

- Prescrição de antibiótico do grupo das penicilinas, sendo o doente alérgico às mesmas. Como tal, foi contactado o médico;

- Doente com patologia diagnosticada de asma, fazia medicação específica em regime de ambulatório. Após internamento, não se encontrava prescrita, o que levou a fazer o *report* ao médico, o qual considerou ser pertinente manter a terapêutica;

- Apoio na decisão da melhor opção de antibioterapia em doente com *Staphylococcus haemolyticus* e diversas cormobilidades associadas.

A colaboração e a intervenção efetuada pelo farmacêutico numa equipa multidisciplinar revelam-se essenciais, quer na promoção do uso racional do medicamento, quer na otimização da terapêutica instituída.

2.3.2. Relação de proximidade entre os profissionais de saúde

O conceito de Farmácia Clínica tem por base o uso racional do medicamento, pretendendo que o farmacêutico possa dar o seu contributo específico nos cuidados de saúde ao doente, concretamente através da otimização da terapêutica farmacológica e da melhoria dos resultados em saúde.

Sendo o doente o foco de ação, reverte-se de especial importância, a cooperação e interação entre os vários profissionais de saúde. Neste sentido, durante o estágio contactei de forma constante com diversos profissionais, sobretudo no internamento e no Hospital de Dia. Relativamente ao internamento, após a prescrição médica era feita a respetiva validação da terapêutica e caso houvesse alguma dúvida ou inconformidade, era feita a comunicação ao médico para que se pudesse, conjuntamente, avaliar e eventualmente corrigir a prescrição. Para além do contacto com a equipa médica, a cooperação com os enfermeiros era igualmente constante. No Hospital de Dia, após o envio dos protocolos de oncologia a intervenção farmacêutica ocorre da mesma forma, sendo posteriormente preparada a administração dos tratamentos oncológicos pelos enfermeiros, havendo neste caso uma dupla conferência entre os enfermeiros e a farmacêutica.

Esta proximidade entre os profissionais de saúde é, sem dúvida, uma enorme valia para o doente, uma vez que permite evitar erros e promover a melhoria contínua dos cuidados de saúde. Nesta perspetiva, é inequívoca a necessidade do farmacêutico em ambiente clínico, e,

como tal, será algo que, no futuro, farei os possíveis para demonstrar o valor acrescentado que norteia a nossa profissão.

2.3.3. Setor privado

A possibilidade de realizar parte do estágio curricular no HCV, permitiu-me contactar com a realidade e a dinâmica de funcionamento de um hospital privado. Sem dúvida, foi uma mais valia, uma vez que me possibilitou compreender o acompanhamento personalizado e individualizado que é feito ao doente.

Os SF do HCV apresentam um padrão de reconhecida excelência, tendo a farmacêutica responsável um papel fundamental à vários níveis, nomeadamente, na avaliação e respetiva validação da prescrição médica, prevenção e resolução de problemas relacionados com o armazenamento e distribuição de medicamentos, deteção de possíveis não conformidades, entre muitas outras, tudo isto com a finalidade de atingir resultados concretos que melhorem continuamente os cuidados prestados aos doentes.

2.3.4. Auditoria aos carros e malas de emergência

Os carros e malas de emergência constituem uma estrutura móvel, que contém uma panóplia diversificada de equipamentos, fármacos e outros materiais e se revelam essenciais na abordagem a um doente em estado crítico. Estes devem constar em todos os serviços que lidem com doentes agudos ou que apresentem doenças crónicas que possam agudizar¹⁴. Diariamente, encontram-se selados, ocorrendo a sua abertura apenas em situação de emergência ou para verificação do respetivo conteúdo (*stock*, número de lote e validades). No HCV é realizada, semestralmente, a auditoria aos carros e malas de emergência, sendo uma tarefa desempenhada pelo farmacêutico hospitalar.

Neste sentido, durante o estágio tive a oportunidade de realizar esta atividade que me permitiu compreender e conhecer todo o processo de auditoria e, ainda, a necessidade de ser realizada.

2.4. Ameaças

2.4.1. Dificuldade de acesso à carreira de Farmacêutico Hospitalar

Os farmacêuticos recém-formados ingressam no mundo do trabalho com uma notável formação de base. No entanto, para exercer em contexto complexo e multidisciplinar, como é o caso da área hospitalar, é necessária especialização. Segundo a recente carreira hospitalar, designada Residência Farmacêutica, o internato hospitalar dos farmacêuticos salvaguarda o

desenvolvimento profissional e a sua preparação, de forma competente, para o exercício profissional. Assim sendo, foram definidos o percurso formativo e o regime de ingresso para os farmacêuticos que pretendam exercer em contexto hospitalar.

Investir na contratação de farmacêuticos e na sua correspondente formação, contribui positivamente para melhorar a saúde pública. Contudo, com este regime de ingresso, o acesso de farmacêuticos recém-formados torna-se em certa medida condicionado.

2.4.2. Restantes profissionais de saúde e o papel do farmacêutico

Tendo em conta o importante papel em todo o circuito do medicamento, a intervenção farmacêutica conduz de forma evidente a uma melhoria e a uma maior eficiência dos cuidados de saúde, no entanto, em determinadas situações, não é dada total autonomia ao farmacêutico para realizar as alterações que considera importantes, carecendo em boa parte da aceitação dos médicos.

Por outro lado, no HCV, durante o período de fim de semana, os SF encerram, ficando contactável via telefónica a farmacêutica responsável, para casos de urgência. Na minha perspetiva, a presença de um farmacêutico durante esse período, evitaria o acesso de enfermeiros e outros profissionais de saúde aos SF e traria melhorias substanciais na qualidade prestada aos doentes.

Tendo a conta a crescente importância do farmacêutico na qualidade dos serviços prestados ao doente, torna-se imprescindível um esforço necessário pela sua presença efetiva em ambiente clínico, incrementando o seu papel a nível de cuidados de saúde hospitalares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

O período de estágio no HCV, apesar de reduzido, revelou-se uma experiência desafiante e extremamente enriquecedora, tendo ultrapassado largamente todas as expectativas. De facto, em ambiente hospitalar, o farmacêutico contacta com um leque diversificado de situações, revelando-se a sua intervenção de extrema importância. Durante este período, foi-me concedida a oportunidade de participar ativamente em todas as atividades e de aprimorar o conhecimento relativo às respetivas funções. É da mais elementar justiça, realçar o facto, de que esta aprendizagem se deveu a uma equipa multidisciplinar, empenhada e muito competente a qual, diariamente, alinha esforços no sentido de garantir a terapêutica correta e, em tempo útil, a cada doente, mantendo o serviço prestado com elevado nível de qualidade.

Em suma, senti que o estágio me proporcionou um crescimento a nível pessoal e profissional, permitindo desenvolver novos conhecimentos e novas competências transmitidas pela notável orientação prestada pelos SF do HCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Processos de Suporte. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 1:1 (2018) 3–75.
2. BROU, M. *et al.* - Manual da Farmácia Hospitalar. **Ministério da Saúde**. (2005) 3–69.
3. HOUBEN, G.; LENIE, K.; VANHOOF, K. - A Knowledge-based SWOT-analysis system as an instrument for strategic planning in small and medium sized enterprises. **Decision Support Systems**. 26:1 (1999) 125–35.
4. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **O Hospital CUF Viseu** [Consult. 16 fev. 2020]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/o-hospital/apresentacao>
5. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **Rede CUF** [Consult. 16 fev. 2020]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/cuf/rede-cuf>
6. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **Infraestruturas** [Consult. 16 fev. 2020]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/o-hospital/infraestruturas>
7. INFARMED IP - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. **Legislação Farmacêutica Compilada**. (1962).
8. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **Missão, Visão e Valores** [Consult. 16 fev. 2020]. Disponível em <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/centros/servicos-farmaceuticos/missao-visao-e-valores>
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. **Diário da República, 1.ª série**. (2006) 6297–6303.
10. KAIZEN INSTITUTE - **Missão Kaizen Institute** [Consult. 20 fev. 2020]. Disponível em <https://www.kaizen.com/about-us.html#mission>
11. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - Medicamentos LASA. **Norma nº 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015**. 1:1 (2015) 1–13.
12. INFARMED IP - Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 1:1 (1998) 1–12.
13. INFARMED IP - Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 1:1 (2000) 1–4.
14. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde. **Orientação da DGS**. 1:1 (2011) 1–11.

ANEXOS

ANEXO I

Tabela 2 - Tarefas realizadas no estágio curricular.



ANEXO 2

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL MEDICAMENTOS DE USO HUMANO IMPRESSO DE USO OBRIGATORIO PELOS REQUERENTES			
<p>Exm^o. Senhor Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. Pretende esta entidade licenciada para a aquisição direta de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, na sua actual redacção, solicitar AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL para o medicamento de benefício clínico bem reconhecido abaixo indicado, ao abrigo do despacho:</p>			
Deliberação n.º 1546/2015			
<p>Por se tratar de um medicamento que não possui AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM) em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de....., solicito a V. Ex^{ta}. se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:</p>			
Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ Nº de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacéutica:			
Dosagem:		Pertence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Quantidade unitária:	Apresentação:		
Preço por unidade (c/IVA):	Estimativa/Despesa (c/IVA):		
Titular da A.L.M.:		País da A.L.M.:	
Fabricante:		País/fabrico:	
Liberador de lote*:		País/lb. de lote*:	
Distribuidor do país de procedência:		País/Procedência:	
Distribuidor em Portugal*:		Alfândega*:	
<input type="checkbox"/> Albumina humana como excipiente <input type="checkbox"/> Alergeno <input type="checkbox"/> Derivado do sangue ou plasma <input type="checkbox"/> Vacina			
<input checked="" type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 12.º DA DELIBERAÇÃO N.º 1546/2015. Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____ juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*			
<input checked="" type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____ Justificação: _____			
<input checked="" type="checkbox"/> Aceito, para efeitos do previsto no artigo 9.º Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, que as comunicações com o INFARMED no âmbito do presente pedido sejam feitas através das seguintes caixas electrónicas: aue@infarmed.pt do INFARMED e _____ (e-mail) do requerente; <input checked="" type="checkbox"/> Igualmente aceito que as comunicações por correio electrónico feitas nos termos do parágrafo anterior, independentemente da indicação dos nomes dos colaboradores de ambas as entidades que, em concreto, as elaboraram, revestem valor probatório e a respectiva autoria é atribuída à parte remetente; <input checked="" type="checkbox"/> As comunicações feitas nos termos dos parágrafos anteriores, consideram-se recebidas pelo seu destinatário no segundo dia útil posterior ao seu envio, sendo suficiente para prova de envio o "print" retirado do sistema do seu remetente donde conste a data e hora de envio.			
Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Figura I - Impresso de pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE).

ANEXO 3



Figura 2 - Modelo de gestão de stock “Kanban”.

ANEXO 4



Figura 3 - Rotulagem de medicamentos de Risco.

ANEXO 5

Tabela 3 - Medidas preventivas na exposição a fármacos perigosos na farmácia.

PRECAUÇÕES DE MEDICAMENTOS PERIGOSOS: EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI)						
Para atividades realizadas fora da Farmácia						
Tipo de Fármaco	Formulação	Atividade	Luvas Duplas	Vestimenta de proteção	Proteção ocular	Proteção respiratória
Antineoplásico	Comprimidos, Cápsulas e Líquidos Orais	Administração a partir do blister	Não, só luvas	Não	Sim, se exposição ocular potencial ²	Não
		Cortar, esmagar ou manipular comprimidos e cápsulas ¹ Administração de comprimidos e cápsulas manipuladas	Sim	Sim	Sim, se exposição ocular potencial ²	Sim
	Injetáveis, Tópicos e Outras Formas Farmacéuticas	Administração Retirada do frasco ou ampola	Sim	Sim	Sim, se exposição ocular potencial ² ; Obrigatório com BCG e Talimogene Laherparepvec (HSV-1)	Sim, se potencial de inalação ³ ; Obrigatório com BCG
	Fluidos corporais, roupas, pensos, lençóis e outros materiais contaminados	Eliminação e limpeza	Sim	Seguir precauções padrões	Sim, se exposição ocular potencial ²	Sim, se o potencial de inalação ³
Não antineoplásico	Comprimidos, Cápsulas e Líquidos Orais	Administração a partir do blister	Não, só luvas.	Não	Sim, se exposição ocular potencial ²	Não
		Cortar, esmagar ou manipular comprimidos e cápsulas ¹ Administração de tablets manipulados e cápsulas	Não, só luvas.	Não	Sim, se exposição ocular potencial ²	Sim
	Injetáveis, Tópicos e Outras Formas Farmacéuticas	Administração Retirada do frasco ou ampola	Não, só luvas.	Não	Sim, se exposição ocular potencial ²	Sim, se potencial de inalação ³
	Fluidos corporais, roupa, pensos, lençóis e outros materiais contaminados	Eliminação e limpeza	Não, só luvas.	Siga as precauções padrão	Sim, se exposição ocular potencial ²	Sim, se potencial de inalação ³
Todos os Fármacos	Derrames e fugas	Limpeza	Sim	Sim	Sim	Sim

¹ Evite cortar ou esmagar comprimidos e abrir cápsulas, sempre que possível. Use trituradores de comprimidos para evitar contaminação cruzada. Se for necessária formulação líquida, contacte a farmácia.
² Proteção dos olhos/cara para ser usado quando existe risco de emese ou líquido que pode salpicar (por exemplo, derrames, tratamentos cirúrgicos da bexiga, tratamentos com aerossóis, eliminação de fluidos corporais contaminados).
³ Proteção Respiratória usada quando existe risco de salpicos, gotículas, sprays ou partículas transportadas pelo ar (por exemplo, soluções de irrigação, tratamentos com aerossóis).

PRECAUÇÕES DE MEDICAMENTOS PERIGOSOS: EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI)							
Para atividades realizadas dentro da Farmácia							
Formulação	Atividade	Tipo de Fármaco	Luvas Duplas	Vestimenta de Proteção	Proteção ocular	Proteção respiratória	Realizar em Gabinete de Segurança Biológica
Todas as formulações	Receção Desempacotar Colocação em armazém	Todos	Não, só luvas	Não	Não	Não	Não
Todas as formulações	Cortar, esmagar ou manipular comprimidos e cápsulas Estétil e composição não estétil	Todos	Sim (fenol usar luvas duplas de nitrilo)	Sim	Não	Não	Sim
Comprimidos Cápsulas Líquidos orais ou tópicos	Contagem ou reembalagem ¹ Verter de um recipiente para outro ²	Todos	Não, só luvas	Não	Não	Não	Não
Derrames e fugas	Limpeza	Todos	Sim	Sim	Sim	Sim	N/A

¹ Utilizar equipamentos limpos destinados ao uso de medicamentos perigosos e descontaminar após cada utilização.
² Tenha cuidado ao verter líquidos para impedir o derrame

ANEXO 6

REGISTO DE MOVIMENTO DE ENTRADAS E SAÍDAS DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES
COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, E IV ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO,
COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

DATA	N.º	DOC. N.º e Designação	N.º DE CÓDIGO	SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES	QUANTIDADES			NOME DO MÉDICO	NOME E MORADA DO DOENTE OU DO FORNECEDOR	FARM. RESP. OU SEU LEGAL SUBSTITUTO	EXIST. ACTUAL RUBRICA
					Entradas		saídas				
					COMPRAS	DISPENSA					

Figura 4 - Anexo IV de registo da dispensa de estupefacientes e psicotrpicos.

ANEXO 7

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A.
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código
SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituo Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituo. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figura 5 - Anexo X de registo da administração de estupefacientes e psicotrpicos.

ANEXO 9

Tabela 4 - Descrição do Caso Clínico.

Caracterização Clínica	Quadro Clínico
Sexo: Feminino Idade: 35 anos Peso/Altura: 64Kg/166cm IMC: 23,2 Kg/m ²	Cefaleia hemicraniana direita Hipertensão intracraniana Acufenos Visão turva à direita

A senhora V.R., desloca-se ao Serviço de Atendimento Permanente com quadro clínico de cefaleia hemicraniana direita, com uma duração aproximada de 9 meses, tendo vindo agravar se recentemente. Refere maior intensidade ao acordar. Sem aura, foto ou fonofobia. Como medida farmacológica encontra-se medicada com paracetamol 1g, Maxilase[®] e ibuprofeno (SOS). Recentemente foi-lhe prescrito flunarizina, mas relata não sentir melhoras. Perante exame físico apresentava-se consciente, orientada, hidratada e eupneica.

De acordo com a descrição dos factos resolveu-se proceder a uma tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica. O resultado sugere a presença de uma formação sólida e multiquistica centrada na região pineal, sendo comprovada por ressonância magnética crânio-encefálica efetuada uns dias mais tarde. Como resultado do diagnóstico foi proposta a realização de cirurgia craniana para exérese de pinealoma.

Tabela 5 - Terapêutica farmacológica durante o período de internamento.

Medicamento	Dose	Via administração	Frequência
Cloreto de potássio 10Meq/10ml	40ml	IV	Contínuo
Desmopressina 4mcg/ml	2mcg	IV	12/12h
Dexametasona 4mg/ml	4mg	IV	12/12h
Droperidol 2,5mg/ml	0,62mg	IV	8/8h
Enoxaparina 40mg/0,4ml	40mg	S.C.	24/24h
Levetiracetam 500mg/5ml	1000mg	IV	12/12h
Metamizol Mg 2g/5ml	2g	IV	12/12h
Metoclopramida 10mg/2ml	10mg	IV	SOS
Morfina 10mg/ml	3mg	IV	SOS
Ondansetrom 8mg/4ml	4mg	IV	8/8h
Pantoprazol 40mg	40mg	IV	24/24h
Paracetamol 1g/100ml	1000mg	IV	8/8h

PLANO DE INTERVENÇÃO

Após sucesso cirúrgico a doente permaneceu internada na Unidade de Cuidados Intensivos onde cumpriu o plano terapêutico descrito na Tabela 3. Assim sendo, foi introduzido, durante 3 dias, cloreto de potássio uma vez que a doente apresentava hipocaliemia e, como tal, houve necessidade de regularizar os níveis de potássio. O droperidol, metoclopramida e o ondansetrom como forma de prevenção e tratamento de náuseas ou vômitos no pós-operatório. A dexametasona como anti edematoso e anti-inflamatório glucocorticoide, por se tratar de uma intervenção a um tumor cerebral. A enoxaparina como profilaxia no tromboembolismo venoso, tendo em conta que é uma doente submetida a cirurgia de risco moderado a elevado. O levetiracetam para a prevenção de crises epiléticas no pós-operatório. O metamizol magnésico e o paracetamol como analgésicos, na dor aguda a moderada, no pós-operatório. O pantoprazol administrado de forma profilática para evitar a formação de úlceras gástricas, resultante do *stress* cirúrgico. Por fim, a desmopressina (análogo estrutural da hormona antidiurética, vasopressina) foi introduzida como resultado do surgimento de diabetes insípida, que conduz a poliúria e que provavelmente resultou da cirurgia ao tumor cerebral.

Após uma semana de internamento, a senhora V.R. apresenta-se hemodinamicamente estável e refere melhoras significativas. Não apresenta cefaleias, náuseas ou tonturas e relata melhorias a nível visual.

Em suma, este caso clínico suscitou-me especial interesse, uma vez que se tratou de uma intervenção numa estrutura cerebral responsável pelo sono.

CAPÍTULO II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Nery

Viseu

INTRODUÇÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária (FC) é uma parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Durante este período é possível integrar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo de vários anos de formação e, ainda, aprofundar as competências de natureza técnico-científica, como forma de preparar os profissionais de saúde do setor farmacêutico para as respetivas exigências diárias.

A FC representa o rosto mais próximo e visível da profissão farmacêutica. Sendo o local de contacto mais próximo com a população, estabelece uma forte articulação com a rede de cuidados de saúde primários. Por outro lado, a constante aposta na modernização, inovação e em pessoal qualificado, tornam as farmácias um espaço de saúde no qual os utentes reconhecem disponibilidade, confiança e, sobretudo, competência profissional¹.

O estágio decorreu na Farmácia Nery, em Viseu, no período compreendido entre 4 de março e 26 de junho de 2020, tendo sido realizado sob a orientação do Dr. Tiago Balula. Tratou-se de uma fase peculiar, pois correspondeu ao período mais agudo da pandemia COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), bastante intensa no nosso país e em todo mundo. O aparecimento deste vírus obrigou a uma adaptação e reorganização de todo o funcionamento da farmácia. O atendimento passou a ser efetuado através do postigo e a equipa sentiu a necessidade de se dividir, como forma de prevenir um eventual contágio entre os elementos. Durante esta fase mais complicada, apesar da suspensão das atividades de estágio, deliberadas pelos Serviços da Faculdade de Farmácia, decidi, por vontade própria, continuar a exercer e auxiliar todas as atividades da farmácia, uma vez que como profissional de saúde entendo ser meu dever prestar apoio em todos os contextos nos quais a saúde pública se encontre ameaçada.

Ao longo deste relatório serão delineadas, de uma forma mais concisa, todas as atividades realizadas durante o estágio através de uma análise SWOT² (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), que é uma ferramenta que permite salientar os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças decorrentes das circunstâncias e atividades realizadas ao longo do estágio curricular.

I. CONTEXTUALIZAÇÃO

I.1. Farmácia Nery

A Farmácia Nery (FN) localiza-se no Bairro do Vale, lote 44, na freguesia de Abraveses, concelho e distrito de Viseu. Devido à sua localização e por se tratar de um espaço de saúde com largos anos de atividade, apresenta uma elevada afluência de utentes.

A direção técnica encontra-se a cargo do Dr. Tiago Balula, que exerce um papel exímio no atendimento, aconselhamento, gestão e resolução de todos os assuntos relacionados com a FN. A seu lado colabora uma equipa de 9 elementos (Farmacêuticos, Técnicas e Auxiliares de Farmácia), dinâmica e extremamente versátil, que contribui para um atendimento personalizado, científico e direcionado a cada utente.

A FN encontra-se aberta ao público das 8.30h às 20h durante a semana, e das 9h às 19h aos fins de semana. É de realçar que a FN para além de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, é bastante procurada por dispor de um leque alargado de produtos de saúde, nomeadamente, suplementos alimentares, produtos veterinários, dispositivos médicos, além de uma alargada gama de produtos de dermocosmética.

Proporciona, ainda, serviços de medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como pressão arterial, glicémia, colesterol total, peso corporal, além da administração de vacinas e injetáveis. No entanto, por se ter instalado a pandemia COVID-19, aqueles foram suspensos por tempo indeterminado.

Para que uma farmácia apresente um funcionamento adequado é necessária uma boa organização do espaço, de forma a que cada serviço prestado tenha um local apropriado, com as devidas condições.

Assim sendo, a FN dispõe de uma ampla área de atendimento ao público, área de receção de encomendas, gabinetes para consultas relativas a outras áreas de saúde, laboratório e instalações sanitárias.

2. ANÁLISE SWOT

Tabela 6 - Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">✓ Equipa e integração na farmácia✓ Atendimento, Fidelização e Aconselhamento Farmacêutico✓ Controlo de prazos de validade✓ Aplicação de conhecimentos	<ul style="list-style-type: none">✓ Sistema informático✓ Preparação de manipulados
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">✓ Participação em formações✓ O Valor do Farmacêutico e da profissão farmacêutica✓ Receitas eletrónicas desmaterializadas	<ul style="list-style-type: none">✓ Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação✓ Rutura de Medicamentos

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa e integração na farmácia

A FN é constituída por uma equipa de excelência, que de forma coordenada garante um serviço de qualidade, transmitindo um ambiente acolhedor a todos os utentes que recorrem aos seus serviços. A cooperação e a comunicação existente entre a equipa constituem elementos-chave, para que informações relevantes sejam difundidas de forma eficaz a todos os elementos.

Devido à versatilidade que cada elemento apresenta, as tarefas são uniformemente distribuídas, para assim ser possível manter uma adequada logística de *stocks*, controlos de prazos de validade, controlos de temperatura dos espaços físicos, realização de encomendas diárias, sazonais ou trimestrais, cumprimento de obrigações legais no final de cada mês e, ainda, assegurar todas as necessidades das instituições locais com as quais a FN estabeleceu parcerias.

Desde o início do estágio que a recetividade da equipa foi grande, o que possibilitou uma integração mais fácil e mais rápida. Sem exceção, todos os elementos se mostraram sempre dispostos a acompanhar todas as tarefas e a esclarecer qualquer dúvida.

Neste sentido, os conceitos apreendidos ao longo do estágio serão fundamentais para o meu futuro profissional.

2.1.2. Atendimento, Fidelização e Aconselhamento Farmacêutico

O Farmacêutico, como agente de saúde pública, tem a responsabilidade de zelar pela saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo exercer a sua profissão com a maior diligência, zelo e competência, contribuindo para a promoção de um tratamento com qualidade, eficácia e segurança³.

O atendimento ao público é um dos momentos-chave e de extrema exigência com que nos deparamos na FC. O contacto direto e visual, a forma como se comunica e a abordagem que é feita, representam a base para uma relação de confiança entre o utente e o farmacêutico. Assim, durante o estágio, orientei sempre a minha postura no sentido de transmitir todo o interesse em auxiliar o utente, transmitindo de forma clara e objetiva toda a informação que entendia pertinente, assegurando um uso racional e seguro da terapêutica medicamentosa.

Por seu turno, o aconselhamento farmacêutico é um dos pontos fulcrais e de diferenciação da profissão, revelando-se de extrema importância para a segurança na toma de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos.

Neste sentido, o apoio dado pela equipa da FN revelou-se determinante naquele aspeto, permitindo que me sentisse perfeitamente à vontade para questionar e ser auxiliado em qualquer situação que ocorresse durante o atendimento.

Efetivamente, a qualidade do serviço prestado e o elevado grau de conhecimento da equipa permite a fidelização dos utentes e consequente adesão à terapêutica.

2.1.3. Controlo de prazos de validade

O controlo de prazos de validade constitui umas das tarefas mais importantes da farmácia de oficina, garantindo assim que os todos medicamentos e produtos de saúde sejam dispensados com a devida qualidade e segurança⁴.

Aquando da receção das encomendas é feita a verificação, o registo e a atualização dos prazos de validade no sistema informático. A FN tem como política instituída a regra *First In, First Out*, ou seja, os produtos que apresentam prazos de validade mais reduzido são os primeiros a ser dispensados. Deste modo, quando são armazenados existe uma preocupação e regras definidas para cumprir esta estratégia.

Posteriormente, no início de cada mês são verificados os prazos de validade dos medicamentos e produtos de saúde que terminem nos 3 meses seguintes, sendo colocados numa zona restrita para serem escoados ou mais tarde devolvidos ao armazenista.

Este controlo permite uma gestão de *stocks* adequado e, ainda, evita que a farmácia tenha perdas financeiras significativas.

2.1.4. Aplicação de conhecimentos

O plano curricular do MICF fornece um conjunto alargado de conhecimentos teóricos e práticos, que se tornaram fundamentais para a realização do estágio curricular. Variadas disciplinas, nomeadamente das áreas de Farmacologia, Tecnologia Farmacêutica, Indicação Farmacêutica ou Gestão de Informação em Saúde, concederam o substrato necessário para dar resposta à diversidade de atendimentos que surgiram durante este período. Destacam-se as duas últimas, nas quais foram abordados temas de âmbito mais prático e que constituíram instrumentos para um atendimento mais cuidado, racional e personalizado para cada utente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Preparação de manipulados

Designa-se por medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”⁵, sendo que a sua elaboração integra as etapas seguintes: consulta do protocolo, organização do material, preenchimento da ficha de preparação do manipulado, cálculo do PVP nos termos legais, rotulagem e dispensa.

Na FN a requisição deste tipo de medicamentos é relativamente reduzida; no entanto, durante o período de estágio tive a possibilidade de preparar uma pomada de ácido salicílico a 6% com propionato de clobetasol. Para além desta preparação, tive a oportunidade de fazer a reconstituição de preparações extemporâneas com água destilada, particularmente antibióticos, como a amoxicilina ou a amoxicilina com ácido clavulânico.

Após a preparação e no momento da dispensa, informava sempre o utente sobre as condições de conservação, posologia, forma de administração e precauções a adotar.

2.2.2. Sistema Informático

Atualmente, o sistema informático representa uma ferramenta essencial e imprescindível para uma adequada gestão, organização e funcionamento da FC.

O SPharm[®] desenvolvido pela empresa SoftReis[®], é o sistema informático utilizado pela FN. Segundo a mesma, é um programa que permite aumentar a produtividade, minimizar os tempos de trabalho e melhorar as tarefas dos colaboradores⁶. Auxilia de modo concreto as atividades realizadas no quotidiano da FC, nomeadamente no atendimento, encomendas (envio, receção e gestão), faturação, gestão de utentes e de produtos, regularização de

devoluções, pesquisa e informação de produtos existentes no *stock* da farmácia (controles de prazo de validade, gestão de psicotrópicos e inventário).

No entanto, o facto de já ter trabalhado com o Sifarma 2000[®], um outro sistema informático utilizado em farmácias de oficina, permite-me considerar que o SPharm[®] é um sistema mais redutor e que não apresenta tantas funcionalidades e potencialidades, tendo representado um ligeiro entrave no início do estágio. Apesar disso, a adaptação foi rápida e adequada, o que significa que a oportunidade de trabalhar e de me adaptar a qualquer outro sistema, representa um ponto importante no meu futuro profissional.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Participação em formações

A formação contínua é um pilar fundamental para obtenção de conhecimentos e para o desenvolvimento de competências na área farmacêutica⁷. Com a crescente inovação científica, a criação de diferentes abordagens terapêuticas tem sido uma realidade cada vez mais evidente. Neste sentido, é crucial uma permanente atualização de conhecimentos para que se possa transmitir um esclarecimento fundamentado, correto e fidedigno aos utentes que recorrem à farmácia.

Durante o período de estágio foi-me dada a oportunidade de participar em algumas formações. A primeira, promovida pela marca Eucerin[®], ocorreu anteriormente ao início da pandemia Covid-19, o que possibilitou a convivência com outros profissionais da área farmacêutica. As outras duas foram promovidas pela marca A. Menarini Portugal[®], através da visita de uma delegada de informação médica, e pela marca GlaxoSmithKline[®], através de videoconferência.

Nestas formações foram dados a conhecer novos produtos, além do realce atribuído aos já existentes no mercado. No que concerne a esses produtos, foram transmitidas as principais características, vantagens e mais valias.

Assim sendo, considero que todas as formações, em geral, contribuem de forma bastante positiva para aumentar o nosso conhecimento, uma vez que proporcionam a prestação de um aconselhamento mais personalizado e adequado às pretensões e necessidades de cada utente.

2.3.2. O Valor do Farmacêutico e da profissão farmacêutica

O farmacêutico, enquanto especialista na área da saúde, desempenha um papel primordial em todo o circuito do medicamento, sendo fundamental a sua intervenção para uma gestão racional da respetiva utilização. Assim sendo, os utentes que se deslocam à farmácia, procuram auxílio para a resolução de problemas de índole farmacêutico, quer seja por indicação médica, quer seja por reconhecerem no farmacêutico elevadas capacidades técnico-científicas.

Como tal, é dever do farmacêutico promover uma “utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos”, assim como dispensar o medicamento de acordo com a prescrição médica ou exercer a escolha adequada de forma a satisfazer a relação benefício/risco e benefício/custo⁸.

Neste sentido, tive a possibilidade de vivenciar que a proximidade do farmacêutico com a população é fundamental para a resolução de problemas de diversa índole e, ainda, para aumentar a literacia em saúde.

Adiante, no ponto 3, são elencadas três situações que ocorreram durante o estágio, as quais refletem precisamente a importância do farmacêutico na comunidade.

2.3.3. Receitas eletrónicas desmaterializadas

A receita eletrónica sem papel ou desmaterializada tornou-se uma importante inovação para todo o sistema de saúde e, principalmente, para os utentes. Este novo método corresponde à “prescrição por via eletrónica, de receita sem papel, acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico e que inclui atributos que comprovam a sua autoria e integridade”⁹.

Este formato permite a prescrição de todos os medicamentos, que o médico considere prementes, numa única receita. Além disso, possibilita que o utente escolha quais os medicamentos que pretende adquirir e a respetiva quantidade.

Através deste sistema é possível evitar erros aquando da dispensa, promover uma prática de consumo sustentável, aceder de forma simples e rápida a toda a prescrição e otimizar todo o processo de dispensa de receituário.

2.4. Ameaças

2.4.1. Venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e automedicação

Os locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) têm vindo a ganhar cada vez mais destaque ao longo dos anos. Com a liberalização do preço destes medicamentos, em 2005, passou a ser possível efetuar a sua venda em estabelecimentos autorizados para o efeito. Devido à sua localização e possibilidade de praticarem preços mais competitivos, esta situação pode acarretar alguns problemas.

Com efeito, o aconselhamento, que deveria ser dado na dispensa de qualquer medicamento, não é realizado devidamente, com hipotéticas consequências negativas para o estado de saúde dos utentes e para um aumento da automedicação.

Tendo em conta estas premissas, é perentória a necessidade de valorização das FC, uma vez que representam uma ação diferenciadora nos cuidados de saúde. O conhecimento técnico-científico do farmacêutico permite facultar um aconselhamento seguro, confiável e personalizado, maximizando assim o bem-estar geral da população.

2.4.2. Rutura de Medicamentos

A permanente existência de medicamentos esgotados constitui um problema e uma ameaça ao bom funcionamento da farmácia e, em especial, à saúde da população. Como agravante, existe um enorme leque de medicamentos sem alternativa terapêutica, o que dificulta ainda mais o trabalho do farmacêutico. Esse aspeto reflete-se na insatisfação que os utentes demonstram, uma vez que não compreendem o facto de isso acontecer, tornando-se uma situação complexa para todos os farmacêuticos, como ponto de contacto mais próximo com os utentes.

Ao longo do estágio esta realidade tornou-se recorrente. Alguns exemplos mais frequentes foram: Aggrenox[®] (antiagregante plaquetar); Victan[®] (ansiolítico, sedativo e hipnótico) e Xeplion[®] (antipsicótico).

3. CASOS PRÁTICOS

(1) Uma utente dirigiu-se à farmácia com queixas de prurido intenso na zona da planta do pé. Apresentava uma área avermelhada bem delimitada e sinais de alguma descamação.

Após a respetiva avaliação, pareceu-me que se tratava de uma infeção fúngica. Como tal, sugeri que deveria fazer um tratamento específico com terbinafina, no caso Lamisil[®] creme, um antifúngico de largo espectro de aplicação única. Como forma de reduzir o prurido e a vermelhidão, foi proposto à utente colocar uma pomada com hidrocortisona, no caso Hidrocortisona Bluepharma[®], uma vez que se trata de um corticoide tópico com ação anti-inflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora, eficaz no tratamento de dermatoses.

(2) Um utente de meia idade deslocou-se à farmácia relatando que queria um suplemento à base de vitamina D. Ao questionar o motivo desse pedido, respondeu-me que tinha lido na comunicação social que tal suplemento prevenia a infeção por Covid-19.

Neste contexto, tentei explicar-lhe que não existiam estudos suficientes para comprovar a eficácia da vitamina D, a esse nível. Com o desenrolar da avaliação, questionei sobre a existência de alguma patologia e respetiva medicação, obtendo como resposta a insuficiência renal. A partir desse momento, informei o utente que a vitamina D é lipossolúvel e, como tal, mais difícil de ser excretada pelo organismo. De facto, com a patologia que apresentava, não lhe poderia dispensar o suplemento e, assim, foi comumente aceite expor o caso ao seu médico.

(3) Um utente deslocou-se à farmácia com sintomas de rinite alérgica, nomeadamente sintomas nasais e oculares, incluindo pingos no nariz, olhos lacrimejantes, espirros, congestão nasal e comichão nos olhos.

Nestas circunstâncias, sugeri que deveria fazer uma adequada limpeza diária da mucosa nasal, uma vez que melhora os mecanismos de defesa nasofaríngeos, hidrata a mucosa e torna a secreção nasal mais fluida. Para tal, dispensei o Rhinomer Aloé Vera[®]. Em complemento, indiquei ao utente um anti-histamínico, no caso Cetirizina Alter[®], como forma de reduzir os sintomas nasais e oculares, decorrentes da rinite alérgica sazonal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

A FC é um espaço de saúde que representa o ponto de contacto mais acessível ao Sistema Nacional de Saúde. Caracteriza-se pela diferenciação ao nível dos cuidados de saúde e pela preocupação em apresentar um serviço de qualidade.

O foco primordial é a satisfação dos utentes, tanto a nível da dispensa de receituário, como através da indicação de medidas não farmacológicas que devem ser adotadas.

De facto, o ato farmacêutico não se define apenas pela dispensa de medicamentos.

A verificação e validação da prescrição médica, a deteção de interações medicamentosas, o esclarecimento e aconselhamento farmacológico, a utilização correta de dispositivos médicos e a prevenção de problemas saúde associados ao uso incorreto do medicamento, tornam esta profissão desafiante e exigente; contudo, muito gratificante.

Quanto ao estágio curricular, penso que foi criteriosamente cumprido, tendo desempenhado diversas funções, desde a receção, armazenamento e gestão de medicamentos e produtos de saúde, elaboração de encomendas controlo de prazos de validade, reorganização de espaços e lineares, atendimento ao público e preparação de manipulados.

Cooperei ativamente em todas as atividades da FN e consegui estabelecer uma boa interação e proximidade com os utentes.

O ritmo de trabalho alucinante e muito exigente, sobretudo no período mais crítico da pandemia Covid-19, permitiu-me desenvolver novas capacidades, potenciar os meus conhecimentos e readaptar-me a uma situação *sui generis*. Toda esta realidade fomentou a ideia de que a atividade profissional de farmacêutico é, de facto, distinta e realmente nobre.

Em suma, o estágio curricular na FN revelou-se de elevada importância para o meu futuro profissional, tendo sido para mim um enorme privilégio trabalhar com uma equipa de excelência, a qual me proporcionou, em todos os momentos, uma aprendizagem contínua, contribuindo para otimizar diariamente a minha prestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Consult. 10 jun. 2020]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria>
2. HOUBEN, G.; LENIE, K.; VANHOOF, K. - A Knowledge-based SWOT-analysis system as an instrument for strategic planning in small and medium sized enterprises. **Decision Support Systems**. 26:1 (1999) 125–35.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 288/2001. **Diário da República, 1.ª série**. 1:1 (2001) 7150–7165.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas de Farmácia Comunitária. **Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde**. 1:1 (2015) 1–7.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 95/2004, 22 de Abril. **Diário da República**. 1:1 (2004) 2439–2441.
6. SIER GROUP - **SPharm** [Consult. 6 jun. 2020]. Disponível em <https://www.sier.pt/services/softtreis>
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Desenvolvimento Profissional Contínuo - Formação Contínua - Ordem dos Farmacêuticos** [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/desenvolvimento-profissional-continuo>
8. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. **Conselho Nacional da Qualidade**. 3:1 (2009) 1–53.
9. INFARMED I.P. - Portaria n.º 224/2015 - regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 1:1 (2015) 15.

CAPÍTULO III

O SONO E A INSÔNIA:

Das bases moleculares às novas abordagens terapêuticas

INTRODUÇÃO

- *Mente sã em corpo são* -

O Homem considera a saúde como “o bem mais precioso”, “uma prioridade vital”. No entanto, como a vida é um processo de subtis e constantes alterações, nomeadamente físicas e emocionais, é fundamental envidar todos os esforços no sentido de se diligenciar um sistema perfeito e equilibrado, através de um organismo pleno de bem-estar¹.

Ora, o ser humano nem sempre absorveu amplamente o conhecimento de si próprio. O aforismo grego do século VI a. C., “conhece-te a ti mesmo”, já o alertava para tal². Mais tarde, no século II desta era, o escritor romano Décimo Juvenal advertia que o cidadão devia ter uma mente sã em corpo são – “*mens sana in corpore sano*”³.

Efetivamente, do ponto de vista fisiológico, a saúde integral resulta não apenas do bom funcionamento dos diversos órgãos e sistemas, individualmente considerados, mas também da eficiência com que eles trabalham em conjunto, por meio de mecanismos muito complexos¹.

Entretanto, percorridos cerca de dois milénios, as revoluções industrial e tecnológica criaram “uma sociedade de 24 horas” e de “sete dias da semana”^{4,5}.

Nestas circunstâncias, não surpreende que, após a Segunda Guerra Mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 7 de abril de 1946, tenha definido a saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas ausência de doença”⁶.

Na verdade, no mundo agitado em que vivemos, as pessoas alienaram-se de certos hábitos de alimentação, do exercício físico e da necessária estabilidade emocional. Além disso, dormir passou a ser “perda de tempo”, que compromete a produtividade. Porém, os benefícios de um sono reparador contribuem para uma boa recuperação orgânica e, especificamente, cognitiva, além da importância para a regulação dos afetos. Daí, o nosso interesse em sublinhar a importância de um tempo de sono necessário e de padrão regular⁷.

Neste contexto, esta monografia conduziu-nos inicialmente à reflexão sobre o conceito, as funções, a estrutura e o funcionamento neurofisiológico do sono, além da referência às respetivas perturbações. Relativamente a estas, o destaque principal deste trabalho é atribuído aos aspetos mais relevantes concernentes à insónia, desde o conceito e a classificação, a etiologia e a epidemiologia, as consequências e a avaliação clínica, até às diversas e mais utilizadas terapias não farmacológicas e farmacológicas para o respetivo tratamento.

Por fim, refletimos sobre as novas abordagens terapêuticas e a conexão entre a microbiota intestinal e o sono.

I. O SONO: UM FENÓMENO VITAL

I.1. Conceito e funções

O sono é uma condição fisiológica da atividade cerebral, periódica e reversível, caracterizada por um conjunto complexo de processos comportamentais, como a modificação temporária do estado de consciência, a redução da sensibilidade aos estímulos externos e o abrandamento da intensidade de funções e atividades do nosso organismo: ritmos respiratório e cardíaco, temperatura, funções secretórias, exceto as do rim, e relaxamento muscular⁸.

Quer isto dizer que o sono é essencial à vida, e na sequência de registos cerebrais, foram possíveis progressos no conhecimento das funções do sono, enquanto processo neurofisiológico. Apresentamos a seguir algumas funções (v. Tabela 7), sendo natural que exista determinada convergência entre elas, porque não são mutuamente exclusivas⁹:

Manutenção do estado e da qualidade da vigília. O sono assegura a ativação diurna, uma vez que a capacidade de resistir à privação do sono é muito baixa, quando comparada com outras funções fisiológicas essenciais, como o saciar da fome e da sede^{5,9}.

O sono e a plasticidade do cérebro. O sono desencadeia-se no cérebro¹⁰, sendo recuperados e sedimentados diversos processos cognitivos, sobretudo os que estão relacionados com a memória, as funções executivas, a aprendizagem e a criatividade¹¹.

Conservação de energia e produção hormonal. O sono deverá criar as condições para a realização de um ritmo circadiano, com qualidade para otimizar as funções metabólicas, sendo produzidas, de forma regular e sistemática, as hormonas de crescimento, a prolactina e a testosterona, bem como o cortisol e a hormona estimulante da tiróide^{5,9,11}.

O sono e os mecanismos de termorregulação. Na variável do controlo da temperatura, o sono intervém de forma dominante, arrefecendo o cérebro e o corpo. Com efeito, determinada fase do sono está associada a processos termorreguladores, responsáveis pelo arrefecimento do corpo e, naturalmente, do cérebro^{9,10}.

O sono e a desintoxicação do cérebro. Numa perspetiva homeostática, é essencial o bom funcionamento cerebral, através da remoção de substâncias nocivas e da reorganização das sinapses. Para este efeito, o sistema linfático desempenha um papel importante na eliminação daquelas substâncias, nomeadamente da proteína β -amilóide^{11,10}.

Interações entre o sono, o sistema imunológico e os processos metabólicos. As relações entre o sistema imunitário e o sono são bidirecionais, visto que a função imunitária está intimamente ligada à quantidade e à qualidade do sono, através do controlo e da estabilização de processos imunológicos, reequilibrando os mecanismos autoimunes^{5,10}. O sistema nervoso central (SNC) modula a função imunológica através dos neurotransmissores e das hormonas libertadas durante o sono¹².

A homeostase emocional e o substrato dos sonhos. O sono é fundamental para a recuperação psicológica. Com efeito, tanto o *stress* como as emoções, positivas ou negativas do dia a dia, influenciam o sono, e os distúrbios do ritmo circadiano podem ser associados à ansiedade, à insónia, à depressão e a outros distúrbios do humor¹⁰. Finalmente, a estreita relação entre o sono e os sonhos não é questionável porque, através dos sonhos, é restabelecido o equilíbrio emocional e são reforçados os comportamentos humanos⁵.

Tabela 7 - Funções do sono. (Adaptado de Paiva e Penzel, 2011 e Winter, 2017)

Funções	Especificações
Manutenção do estado e qualidade da vigília	Melhoria no desempenho psicomotor: <ul style="list-style-type: none"> ▪ redução da fadiga e sonolência diurna; ▪ aumento da concentração; ▪ aumento da reatividade a estímulos.
Renovação neuronal e plasticidade cerebral	Sedimentação de processos cognitivos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ memória; ▪ aprendizagem; ▪ criatividade. Recuperação cognitiva: <ul style="list-style-type: none"> ▪ melhoria do desempenho intelectual.
Conservação da energia e produção hormonal	Recuperação energética. Produção de hormonas anabolizantes e catabolizantes.
Termorregulação	Redução da temperatura cerebral e corporal. Fase profunda do sono responsável pela regulação homeostática.
Desintoxicação cerebral	Remoção de substâncias nocivas. Reorganização das sinapses.
Controlo de processos imunológicos e metabólicos	Modulação da função imunológica. Interação neurotransmissores - sistema imunitário.
Homeostase emocional e Substrato dos sonhos	Redução da irritabilidade. Estabilização do humor. Restauro do equilíbrio emocional através dos sonhos.

1.2. Estrutura e funcionamento neurofisiológico do sono

Os estudos relativos à origem biológica do sono, a partir da década de 1920, constataram a relação entre as estruturas do cérebro e sinais de ativação elétrica, tendo sido identificado um padrão de sono dividido em **estados, fases e ciclos**.

O interesse no estudo do sono foi-se intensificando e, em 1953, E. Aserinsky observou movimentações oculares especiais nas crianças adormecidas, que acompanhava sob a orientação de N. Kleitman¹³. Neste contexto, Kleitman e Aserinsky registaram um estado de sono caracterizado pelo movimento rápido dos olhos - *rapid eye movement* (REM) e, por oposição, o outro estado de sono foi nomeado *non-rapid eye movement* (NREM)⁴.

O sono **REM** caracteriza-se por ondas cerebrais de pequena voltagem, sem uma frequência dominante, e por ondas com morfologia típica, “ondas em dentes de serra”, geralmente associadas aos rápidos movimentos oculares. Caracteriza-se, ainda, pelo aumento das frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), e da pressão arterial (PA), pela suspensão dos mecanismos de termorregulação, além da intensa atividade onírica¹⁴. Normalmente, o sono REM inicia-se cerca de 70 a 90 minutos após o adormecer e ocorre, geralmente, cerca de quatro a seis vezes por noite. Os períodos são de 20 a 40 minutos, aumentando ao longo da noite, sendo os mais longos durante a segunda metade. No tempo total de sono (TTS), o sono REM ocupa cerca de 25%¹⁰ (v. Tabela 8).

Tabela 8 - Estados e fases do sono. (Adaptado de Esteves, P., 2019)

	Tempo total de sono	Caraterísticas
Sono NREM	75%	<ul style="list-style-type: none">• Predomina o sistema nervoso parassimpático (redução da FC, PA, FR, temperatura, sudação, débito cardíaco e miose).
Fase I	4-16%	<ul style="list-style-type: none">• Facilmente interrompida.• Aumenta de duração no sono fragmentado.
Fase 2	45-55%	<ul style="list-style-type: none">• Aumenta o limiar de despertar.• Representa cerca de metade da noite de sono.
Fase 3	10-20%	<ul style="list-style-type: none">• 30-45 minutos após adormecer.• Responsável pela sensação de repouso físico.• Breves despertares estão associados a amnésia, desorientação e pensamento desorganizado.
Sono REM	25%	<ul style="list-style-type: none">• 70-90 minutos após adormecer.• Predomina o sistema nervoso simpático (aumento de FC, PA, FR, atividade onírica e suspensão dos mecanismos de termorregulação)• Atonia muscular generalizada.

O início do sono **NREM** verifica-se pelo registo de algumas alterações, quer das ondas cerebrais, quer da sincronização do traçado, com irregularidade na frequência respiratória⁹, sendo registadas 3 fases pelo EEG. Sublinhe-se, contudo, que, se o sono REM também é conhecido por sono paradoxal, o sono NREM foi designado de diversos modos: sono lento (fases N1, N2, N3)⁹; sono superficial (fases N1 e N2) e sono profundo (N3)⁵; e sono leve (estágios N1 e N2) e sono profundo (estágio N3)¹⁰.

A **fase N1** é um período de transição da vigília para o sono, dura cerca de 7 minutos e representa 4 a 16% do TTS. Durante esta fase, as ondas cerebrais abrandam, os movimentos oculares tornam-se lentos e ondulantes, e a atividade muscular começa a diminuir¹⁰.

A **fase N2** é um estágio mais profundo do sono superficial ou leve. Durante esta fase, o cérebro está moderadamente lento e são observados padrões únicos de ondas cerebrais, denominados fusos de sono, com ritmos da banda teta de amplitude moderada, que protegem o córtex cerebral do acordar. Além destes, e porque existe alguma reatividade a estímulos exteriores, o córtex reage através dos designados complexos K, caracterizados por ondas lentas bifásicas, com o máximo no vértice e na linha média¹⁴.

A **fase N3** tem a designação de sono profundo. É caracterizada por ondas de baixa frequência e de grande amplitude, designadas por ondas delta. A atividade cerebral é reduzida, além da redução das frequências cardíaca e respiratória, e da temperatura corporal. Os adultos passam cerca de 20% da noite em sono profundo, sobretudo na primeira metade¹⁵.

Na estrutura normal do sono existe uma periodicidade associada à ocorrência do sono REM que alterna ciclicamente com o NREM. Com efeito, durante um sono saudável, os estados e fases fluem e refluem num padrão previsível, dando origem ao designado **ciclo de sono**, que tem uma duração média de 80 a 100 minutos e se repete quatro a seis vezes ao longo da noite (v. Fig. 7). Isto significa que, v.g., quando termina o terceiro ciclo de um indivíduo, pode existir uma hora de diferença do momento em que acaba o mesmo ciclo de outro indivíduo¹⁰.

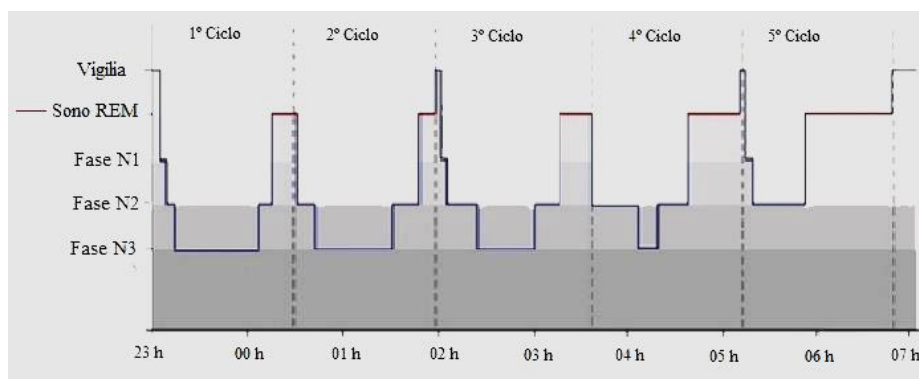


Figura 7 - Hipnograma do sono. (Adaptado de Paiva, 2011)

1.3. Neurofisiologia do sono

1.3.1. Estruturas cerebrais relacionadas com o sono

No **hipotálamo** existem dois lados distintos: um, promotor da vigília, e outro, impulsionador do sono¹⁶. Enquanto o hipotálamo posterior, tal como o lateral, contém núcleos promotores de vigília, o hipotálamo anterior controla o sono¹⁷. Além disso, o núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo anterior, recebe informações sobre a exposição à luz e controla o ritmo comportamental¹⁸.

O **tronco cerebral** controla as transições entre o despertar e o sono, e desempenha um papel especial no sono REM, enviando sinais para o relaxamento dos músculos. As células promotoras do sono no hipotálamo e no tronco cerebral produzem uma substância química designada ácido gama-aminobutírico (GABA), cujo objetivo é a redução da atividade dos centros de excitação naquelas estruturas. O **tálamo** atua como um instrumento elétrico de informação dos sentidos para o córtex cerebral, enviando imagens, sons e outras sensações durante o sono REM. A **glândula pineal** recebe sinais do NSQ e aumenta a produção de melatonina (MT). O **proencéfalo basal** (PB) regula o sistema de excitação no ciclo sono-vigília. A **amígdala** está envolvida no processamento das emoções, durante o sono REM¹⁸.

1.3.2. O sono e a produção hormonal

Na estrutura cerebral existem bases químicas para o sono, sendo estabelecida uma estreita relação com a produção de diversas hormonas. Na epífise cerebral, a produção de **melatonina** começa pelo anoitecer, vai aumentando durante a noite e desce significativamente com a exposição à luz. Coincidindo com o primeiro episódio de sono profundo, começa a produção da **hormona de crescimento**. Esta hormona é estimulada pela hormona libertadora da hormona de crescimento, a qual, por sua vez, estimula o sono¹⁹. O **cortisol** surge de manhã ao acordar. A sua produção ocorre no fim de uma cadeia de estimulação que começa no hipotálamo com a produção da hormona libertadora de corticotrofina. Esta aumenta a vigília, mas inibe o sono. A **orexina** é um neuropeptídeo segregado no hipotálamo lateral. Tem o seu pico de produção máxima durante o dia, exercendo um papel essencial na regulação da vigília^{9,20}.

1.3.3. Mecanismos de regulação do sono-vigília

Segundo o modelo proposto por Borbély (1982), o sono normal é regulado por dois processos fisiológicos que interagem: o processo circadiano e o homeostático^{21,22}.

O **sistema circadiano**, também conhecido por “processo C”, é regulado pelo NSQ. Este é o “relógio do cérebro”, sendo o principal marca-passo circadiano que regula o *timing* de sono, da vigília e da maioria dos outros ritmos fisiológicos. Com efeito, na ausência de luminosidade, ao anoitecer, as células ganglionares enviam aquela informação para o NSQ. Este serve de transmissor para que a glândula pineal segregue MT durante a noite^{10,23}.

O **sistema homeostático**, também designado por “processo S”, refere-se ao aumento da sonolência ao longo do período de vigília, devido à acumulação de uma molécula metabólica hipnagénica, designada adenosina¹⁷. A utilização de glicogénio pela atividade do organismo conduz ao aumento de adenosina no PB e à inibição deste. Neste contexto, a adenosina atua como regulador homeostático da necessidade de sono^{17,14}. À medida que os períodos de vigília aumentam, mais adenosina se acumula no cérebro, induzindo sonolência¹⁰. Estes dois processos interagem de forma a promover um sono saudável e reparador.

Um outro aspeto relaciona-se com o **fotoperiodismo** que é influenciado pela luz ambiente durante o dia e pela produção de MT no decurso da noite²⁴. Assim, a ligação da luz solar e do ciclo dia-noite é a base dos ciclos circadianos que são os fundamentos do sono¹⁰.

Ainda neste contexto, depois do modelo de Borbély, alguns investigadores concluíram que estes dois sistemas são reciprocamente antagonistas, isto é, inibem-se um ao outro e formam uma espécie de interruptor, designado *flip-flop switch*²⁵.

1.3.4. Neurotransmissores do ciclo sono-vigília

O cérebro humano é um conjunto complexo de neurónios e de núcleos interrelacionados, cujos mecanismos de sinalização preenchem uma faixa ativa por meio de neurotransmissores promotores da vigília e indutores do sono²⁶ (v. Fig. 8,9).

1.3.4.1. Sistemas neuroquímicos promotores da vigília

Após a descrição do registo da atividade elétrica efetuada por H. Berger, na década de 1920, os investigadores G. Moruzzi e H.W. Magoun, em 1949, introduziram o conceito de “sistema reticular ativador ascendente” (SRAA), demonstrando o papel significativo na manutenção da vigília²⁷. Ora, do ponto de vista anatómico, a ativação cortical necessária para manter a vigília é suportada por uma rede de estruturas e vias subcorticais. Neste contexto, concluíram que o SRAA é o promotor fundamental do estado de vigília^{22,28}.

Os principais neuroquímicos deste sistema envolvem duas vias: os neurónios monoaminérgicos e os colinérgicos. O **sistema de vigília monoaminérgico** inclui:

- Neurónios noradrenérgicos produzidos no *locus coeruleus* (LC). A sua atividade é intensa no período de vigília, decresce no sono NREM e é quase inexistente no sono REM. A noradrenalina (NA) é um neurotransmissor fulcral na ativação do sistema nervoso simpático²².
- Neurónios glutamatérgicos do núcleo parabraquial e da área *pré-coeruleus*. O glutamato é um neurotransmissor do SNC, rápido e de grande atividade excitatória²⁹.
- Neurónios serotoninérgicos libertados do núcleo dorsal da *raphe* (NDR). Seguem um perfil semelhante aos neurónios da NA²².
- Neurónios dopaminérgicos localizados na área da substância cinzenta do SNC²⁸. A dopamina (DA) exerce potentes efeitos promotores da excitação comportamental, manifestados na diminuição do sono REM e no aumento do despertar. A DA é um químico-chave para ficar acordado, afetando o sono de forma realmente negativa¹⁰.
- Neurónios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar (TMN, do inglês *tuberomammillary nucleus*). A libertação de histamina (HA) excita grande parte do hipotálamo anterior e do tronco cerebral³⁰. A HA é um neurotransmissor de ação elevada durante a vigília; no entanto, diminui no decurso dos dois estados do sono³¹.

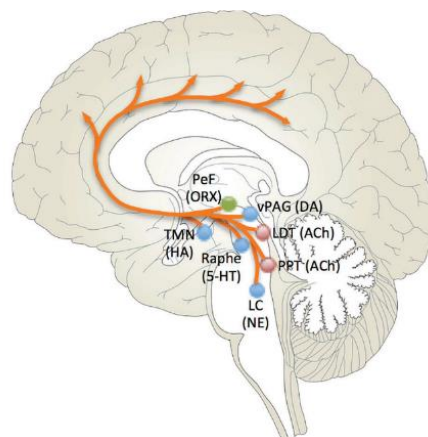


Figura 8 - Vias promotoras da vigília. (Adaptado de Carley, 2016)

ACh, acetilcolina; DA, dopamina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NE, noradrenalina; HA, histamina; ORX, orexina; PeF, região perifornical; LDT, tegmento laterodorsal; PPT, tegmento pedunculopontino; TMN, núcleo tuberomamilar; vPAG, substância cinzenta periaquedutal ventral.

O **sistema de vigília colinérgico** segue uma das vias ascendentes axonais, cujas estruturas são representadas pelos núcleos tegmental pedunculopontino (TPP) e tegmental laterodorsal (TLD), produtores de acetilcolina (ACh), com procedência no tronco cerebral e na área superficial da ponte. Aliás, o tronco cerebral e o PB contêm grandes grupos de neurónios colinérgicos que promovem a vigília³⁰. Esta via excita o tálamo, a partir do qual o sinal de excitação é veiculado pelo trato tálamo-cortical para ativar o cérebro^{22,32}.

Uma outra via promotora da vigília resultou da descoberta de um neuropeptídeo, em 1998, sintetizado no hipotálamo lateral, designado por orexina. Os neurónios de orexina desempenham um papel essencial para a estabilização da vigília. Além da ativação cortical, a

orexina estimula os neurónios motores somáticos e o sistema nervoso simpático²². Neste contexto, as interrelações e efeitos paralelos podem explicar a razão pela qual a lesão de qualquer uma das vias de excitação produz, geralmente, pouco efeito duradouro na vigília³⁰.

1.3.4.2. Sistemas neuroquímicos indutores do sono

No ciclo circadiano, o sono é um processo regulado pelas influências homeostáticas que se acumulam durante a vigília. Porém, à medida que se aproxima a noite, o NSQ deixa de ser capaz de regular o estado de vigília, ocorrendo grande libertação de MT. Por outro lado, a atividade física exercida durante o dia resulta no aumento de adenosina, sobretudo no PB, o que leva também à “pressão” condicional para o sono, existindo assim uma interação entre o ritmo circadiano e os estados metabólicos^{10,33}.

O SRAA é suprimido no início e durante o sono, através das principais vias indutoras que têm origem no núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO, do inglês *ventrolateral preoptic nucleus*) e no núcleo pré-ótico mediano (MnPo, do inglês *median preoptic nucleus*), localizados no hipotálamo anterior³³.

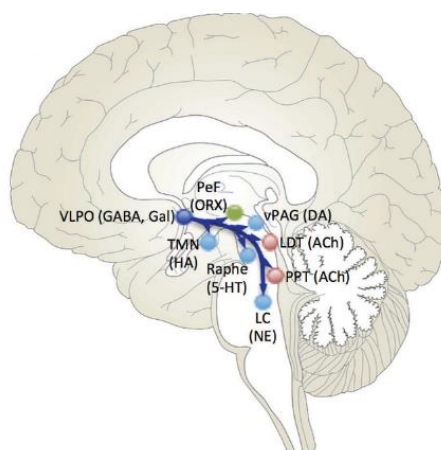


Figura 9 - Vias indutoras do sono. (Adaptado de Carley, 2016)

ACh, acetilcolina; DA, dopamina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NE, noradrenalina; HA, histamina; ORX, orexina; PeF, região perifornical; LDT, tegmento laterodorsal; PPT, tegmento pedunculopontino; TMN, núcleo tuberomamilar; vPAG, substância cinzenta periaquedutal ventral; VLPO, núcleo pré-ótico ventrolateral; GABA, ácido gama-aminobutírico; Gal, galanina.

Os neurónios do VLPO, contendo o neurotransmissor inibitório GABA e o neuropeptídeo galanina, inibem os componentes do sistema de vigília. Por seu turno, os neurónios do núcleo MnPo, apenas GABAérgicos e não libertadores de galanina, também estão ativos durante o sono para inibir a atividade das vias que mantêm a vigília¹⁴. De facto, os neurónios do VLPO e do MnPo estão particularmente ativos no início do sono e atingem o seu pico durante o sono NREM³². Nestas circunstâncias, uma vez que a estimulação dos neurónios indutores do sono também inibe as vias promotoras da vigília, o sistema *flip-flop* promove a transição cíclica dos estados de sono-vigília e favorece a sonolência no decurso da noite³³.

1.4. Perturbações do sono

Um estudo realizado pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia, datado de 15 de março de 2019 - Dia Mundial do Sono, esboçou alguns dados preocupantes: 46% dos inquiridos dormem menos de 6 horas por dia; 32% afirmam dormir mal, 40% admitem estados de sonolência durante o dia e 21% demoram mais de 30 minutos a adormecer, o que levou Joaquim Moita a afirmar que as pessoas que dormem menos que 6 horas serão “mais de metade” dos portugueses adultos³⁴.

No entanto, outros estudos epidemiológicos já tinham sido realizados, o que levou a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM, do inglês *American Academy of Sleep Medicine*) a publicar, em 2014, a 3ª edição da Classificação Internacional das Perturbações do Sono (ICSD-3, do inglês *International Classification of Sleep Disorders*).

Uma vez que a **insónia** é objeto de análise detalhada neste trabalho de investigação, apresentamos na Tabela 9 outras entidades nosológicas e respetivas características.

Tabela 9 - Perturbações do sono. (Adaptado de Marques, 2018; Paiva, 2013; Figueira, 2017; Esteves, 2019)

Perturbação	Exemplo	Características
Perturbações respiratórias relacionadas com o sono	Síndrome de apneia obstrutiva do sono	Insuficiente ventilação durante o sono. Obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) das vias aéreas durante o sono.
Perturbações centrais de hipersonolência	Narcolepsia	Excessiva sonolência diurna. Perda de neurónios produtores de orexina.
Perturbações do sono-vigília do ritmo circadiano	Síndrome de atraso na fase do sono	Alteração do padrão sono-vigília. O sono surge retardado relativamente aos tempos convencionais.
Parassónias	Sonambulismo	Disfunção das vias neuronais reguladoras do ciclo sono-vigília. Episódios comportamentais inesperados com prejuízo da memória.
Perturbações de movimento relacionadas com o sono	Síndrome das pernas inquietas	Movimentos simples ou involuntários durante o sono. Abrange várias sensações, como formigueiro nas pernas, tremores, dormência, dor e picadas.
Outras perturbações do sono e perturbações do sono inespecíficas	Todas aquelas cujo diagnóstico não permite enquadrar nas classificações referidas anteriormente.	

2. INSÓNIA: UMA GRAVE PERTURBAÇÃO

2.1. Conceito e classificação da insónia

Tal como a saúde não é apenas “ausência de doença”, também a insónia não pode ser concetualizada somente, em termos etimológicos, como mera “ausência de sono”.

Na 3ª edição do ICSD a insónia é definida “como dificuldade no início, manutenção, duração ou qualidade do sono que resulta num descompensado funcionamento diurno, apesar das oportunidades e circunstâncias adequadas para o sono”³⁵.

Quanto à classificação, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da OMS (1992) distinguia insónia orgânica e não orgânica; a ICSD-1, a ICSD-2 e a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) separavam insónia primária, de secundária. As duas versões da ICSD subdividiam a insónia primária em psicofisiológica, idiopática e paradoxal³⁶.

Inicialmente considerada um sintoma, na ICSD-3, os termos de insónia primária e secundária foram substituídos por insónia a curto prazo, insónia crónica e outra, para que a insónia seja definida como uma perturbação^{37,38}.

Neste contexto, a frequência e a cronicidade da insónia são explicitamente declaradas. O critério da cronicidade foi alterado de um para três meses, no caso da **insónia a curto prazo**, também designada aguda, com uma frequência mínima de três ou mais noites por semana. Além desta frequência, a insónia é caracterizada como **crónica** se for recorrente durante um período igual ou superior a três meses. A “**outra**” refere-se às perturbações do sono que não atendem aos critérios para os dois tipos anteriores^{37,38}.

No entanto, contrariamente ao DSM-5, publicado em 2013, a ICSD-3 continua a especificar os subtipos de insónia psicofisiológica, paradoxal e idiopática³⁷.

A insónia psicofisiológica é caracterizada pela preocupação excessiva com a dificuldade em dormir, aumentando os níveis de excitação cognitiva e somática. A insónia paradoxal está associada às queixas subjetivas, isto é, os pacientes subestimam a quantidade total de sono que obtiveram. A insónia idiopática ocorre no início da infância e pode estar associada a variações genéticas no ciclo sono-vigília³⁸.

Sublinhe-se, ainda, que o sono não reparador foi retirado como critério diagnóstico para a insónia³⁷.

2.2. Epidemiologia da insónia

A insónia é uma das PS mais frequentemente apresentadas pelos pacientes. No entanto, um dos problemas na interpretação dos dados epidemiológicos são as perguntas e critérios

usados para avaliar e definir insónia, resultando por isso numa ampla gama de taxas de prevalência³⁹. De facto, utilizando a definição de insónia da ICSD-3, bem como os seus critérios de diagnóstico, os dados apontam para uma prevalência da insónia crónica entre 10 e 15% da população em geral. Porém, considerada a insónia como um sintoma muito comum, os estudos epidemiológicos mais recentes estabeleceram uma prevalência entre 33 e 50% na população adulta³⁸. A prevalência aumenta com a idade, exibindo taxas mais altas em mulheres, divorciados, viúvos, trabalhadores por turnos e desempregados^{40,38}.

2.3. Etiologia da insónia

As causas da insónia continuam por esclarecer plenamente. No entanto, em sentido restrito, atendendo à qualidade do sono, os critérios para a sintomatologia da insónia incluem problemas de iniciação ou manutenção do sono, com despertares noturnos, circunstâncias inadequadas para dormir e consequências diurnas⁴¹.

Em sentido lato, foram propostas teorias que explicam a génese e desenvolvimento da insónia, desde as perspetivas comportamentais clássicas às estruturas mais modernas de processamento de informações cognitivas. Abrangem, ainda, modelos de natureza psicológica e neurobiológica, cuja maturidade e influência é evidente na pesquisa e na prática clínica⁴². Descrevemos seguidamente, de forma cronológica e abreviada, alguns destes modelos.

Modelo de três fatores (1987). Também conhecido por modelo de Spielman ou diátese-stress, contempla os fatores predisponentes, os precipitantes e os perpetuadores⁴³. Os fatores predisponentes são a idade avançada, o sexo feminino, os traços de personalidade obsessivos e as diáteses genéticas, entre outros⁴⁴. Os fatores precipitantes são ocorrências agudas, relacionadas com eventos negativos associados à ansiedade e ao stress³⁷. Os fatores perpetuadores impedem o indivíduo de restabelecer o sono normal e contribuem para a insónia crónica atendendo aos nefastos hábitos de sono.⁴⁰

Modelo microanalítico (1993). O modelo de C.M. Morin revela que a perpetuação da insónia decorre de quatro fatores bidirecionais: pensamentos disfuncionais, excitação, hábitos inadequados e consequências⁴⁵. Os primeiros compreendem preocupações sobre as causas e a falta de sono, bem como obsessão sobre as consequências. A excitação corresponde a aspetos emocionais, cognitivos e fisiológicos. Os hábitos inadequados incluem determinados comportamentos, como tempo excessivo na cama, horários irregulares de sono e vigília. As consequências concernem aos resultados psicossociais associados à insónia, como perturbação do humor, fadiga, prejuízos no desempenho e desconforto social^{36,37}.

Modelo neurocognitivo (1997). Os princípios centrais do modelo de M. Perlis e seus colegas incluem a perspetiva pluralista de hiperexcitação cortical, cognitiva e somática⁴⁶.

No contexto da insónia crónica, a excitação cortical ocorre como resultado de estados de ansiedade. Os problemas de iniciação e manutenção do sono verificam-se devido ao aumento do processamento sensorial e de informações no início e durante o sono NREM³⁷.

Modelo de inibição psicobiológica (2002). Este modelo de C.A. Espie considera que a insónia resulta da inibição de processos relacionados com fatores homeostáticos e circadianos do sono⁴⁷. Estes fatores prejudicam a automaticidade involuntária do início e manutenção do sono e a plasticidade de acomodação às circunstâncias do mundo real³⁶.

Modelo neurobiológico (2011). O modelo de D. Buysse e seus colegas procura complementar as pesquisas efetuadas no âmbito da neurociência básica e clínica⁴⁴. A insónia é analisada como uma perturbação da regulação do sono-vigília, caracterizada pela analogia da atividade das estruturas e dos circuitos neurais durante o sono NREM e a vigília³⁶.

2.4. Consequências da insónia

A insónia pode afetar significativamente a saúde física e psíquica das pessoas com um forte impacto negativo no seu dia a dia⁴⁸. A diminuição patológica no TTS e na qualidade do mesmo, provoca elevadas repercussões ao nível físico e mental. Aliás, é de realçar o efeito exercido sobre as capacidades cognitivas, porque está associada a prejuízos substanciais no quotidiano, nomeadamente na hipotética disfuncionalidade do desempenho profissional^{10,49}.

A insónia, só por si, funciona como um fator de perpetuação⁵ e, por isso, os doentes sentem-se frustrados, desesperados, porque conviver com a insónia crónica, durante anos a fio, é traumatizante¹⁰. Aliás, esta sensação aumenta quando se elencam doenças associadas à insónia, como as cardiovasculares e as metabólicas³⁸.

Neste sentido, como o medo não é racional, a insónia tem consequências negativas e prejudiciais em vários domínios⁴⁴ (v. Tabela 10).

Tabela 10 - Consequências da insónia. (Adaptado de Afonso, 2017)

Consequências da insónia	
Alterações da função cognitiva	Aumento do absentismo
Agravamento de doenças psiquiátricas	Elevação dos custos sociais
Aumento do risco de comorbilidades médicas	Aumento do risco de acidentes de viação
Agravamento dos custos de saúde	Diminuição da qualidade de vida

2.5. Avaliação clínica da insónia

O diagnóstico de insónia requer três componentes principais: dificuldade persistente em dormir, oportunidade adequada e disfunção diurna associada. Os objetivos da avaliação

determinam a caracterização da natureza e da gravidade da insónia, e identificam os fatores contribuintes que podem ser relevantes para o sucesso do tratamento⁵⁰.

Como “a insónia é um sintoma, não uma doença”¹⁰, na primeira intervenção clínica deve ser realizada uma história detalhada com base nos métodos do autorrelato, comportamentais e fisiológicos, nomeadamente uma anamnese dirigida aos hábitos de sono^{36,48}. A história clínica deve ser complementada, sempre que possível, pela informação de familiares para uma melhor caracterização da insónia. A descrição pode ser facilitada pelo recurso a questionários ou através de um diário do sono, considerado um dos meios mais utilizados para o diagnóstico e monitorização da intervenção terapêutica¹⁴.

Existem diversos modelos de diários, questionários e escalas que podem ser utilizados para caracterizar o sono, com relevância para a avaliação clínica da insónia, a saber: o Diário da Insónia, o Questionário de Distúrbio do Sono, o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, a Escala de Sonolência Excessiva de Epworth e outros^{38,48}.

Além dos recursos indicados, podem ser realizados testes psicológicos, actigrafia e polissonografia (PSG). A actigrafia, não sendo uma técnica de rotina, permite o registo contínuo da atividade motora e pode ser utilizada quando existe suspeição de alteração circadiana associada. A PSG deve ser feita se existirem suspeitas de apneia, de movimentos periódicos do sono e quando a insónia não é tratada com técnicas comportamentais e farmacológicas⁹. A diversidade etiológica da insónia exige, por conseguinte, uma cuidada avaliação para garantir um tratamento efetivo⁵¹.

3. TRATAMENTO DA INSÓNIA

A insónia é uma PS, que pode representar “uma expressão prodrómica de um episódio de doença mental”, obrigando a uma intervenção precoce⁵².

Assim concetualizada, o tratamento da insónia (TI) é tão mais importante quanto os atuais hábitos de trabalho, em particular, e de vida, em geral. Os sistemas de trabalho no mundo contemporâneo criaram um estilo de vida que é, paradoxalmente, incapacitante em termos cognitivos e, potencialmente, prejudicial à saúde. E porque os imperativos biológicos que regulam a necessidade de sono são essenciais às capacidades cognitivas durante o período de vigília, significa que, pelo facto de o ser humano não dormir o tempo necessário, está a pôr em causa as próprias competências de que necessita para sobreviver⁵³.

As principais terapias para a insónia são as não farmacológicas e as terapias farmacológicas.

3.1. Terapêutica não farmacológica da insónia

À pergunta: “Tomam-se demasiados comprimidos para dormir?”, Teresa Paiva revelou que “o excesso de medicamentos para dormir é uma das causas da insónia”. E à questão: “Como é que a pessoa pode dormir?”, a mesma especialista responde: “Retirar remédios, e com terapias comportamentais”⁵⁴. Na realidade, existe consenso entre os especialistas da Medicina do Sono de que a terapia de primeira linha para a insónia deve sempre incluir as **terapias cognitivo-comportamentais orientadas para a insónia (TCC-I)**⁵⁵. Deste modo, são materializadas as diretrizes da AASM, indicativas de que a TCC-I é um padrão de tratamento, e com base naquelas, todos os pacientes com insónia devem receber TCC-I como intervenção primária⁵⁶. Existem diversas estratégias e técnicas de intervenção na TCC-I, cuja combinação constitui a base do TI (v. Tabela II).

A **terapia cognitiva** tem como objetivo educar os pacientes a eliminar ou modificar pensamentos e crenças negativas sobre a sua condição, e prepará-los para confrontar os seus medos com as possíveis consequências³⁵.

A **terapia do controlo de estímulos** é um tratamento que se caracteriza pela extinção de comportamentos inadequados entre o quarto e o sono. O quarto deve ser tão confortável e convidativo quanto possível, não devendo ser usado para trabalhar ou comer⁵⁷.

A **terapia da restrição do sono** é uma intervenção que visa a definição de um horário restrito de sono, incluindo o de despertar. O objetivo fundamental é melhorar o sono homeostático^{38,58}.

A **terapia de relaxamento** é um método utilizado para reduzir a tensão somática e controlar a mente, praticando regularmente exercícios respiratórios e de relaxamento progressivo dos músculos para reduzir os efeitos do stress e da ansiedade⁵⁹.

A **higiene do sono** é considerada de primeira linha para melhorar a insónia a longo prazo e com poucos riscos⁵⁵. No entanto, como terapia associada a hábitos do estilo de vida, que interferem com o sono, como pode acontecer, de forma desregrada, com o consumo de café, álcool e da alimentação, em geral, é importante adotar uma preocupação construtiva⁶⁰.

A **fototerapia** tem efeitos promotores do sono nos pacientes com disfunção no sistema circadiano. A luz solar é um bom sincronizador do corpo humano, porque a claridade percorre o nervo ótico até ao “relógio biológico” do cérebro e vai estimular a produção de hormonas que regulam o sono⁵⁹. Efetivamente, o contraste complementar entre a exposição à luz natural do dia e a escuridão da noite, é aquilo que Stevenson apelida de “fórmula mágica para um sono de qualidade”⁶¹.

Tabela II - Terapêutica não farmacológica da insónia. (Adaptado de Mansukhani, 2020)

Terapia	Recomendações	Objetivos
Cognitiva	Redução das expetativas irrealistas relativas ao sono.	Reestruturar a cognição. Reduzir a ansiedade.
Controlo de estímulos	Restrição de comportamentos inadequados.	Reforçar a associação “sono-cama”.
Restrição do sono	Incentivar os despertares programados.	Melhorar o sono homeostático.
Relaxamento	Relaxamento muscular progressivo. Respiração abdominal. Meditação.	Reduzir a excitação fisiológica e/ou cognitiva que dificulta ou interrompe o sono.
Higiene do sono	Manter horários regulares de sono. Evitar bebidas estimulantes. Realizar exercício físico aeróbico.	Melhorar práticas e comportamentos que promovam um sono saudável.
Fototerapia	Exposição matinal à luz solar.	Melhorar o ritmo circadiano.

3.2. Terapêutica não convencional

A acupunctura e a fitoterapia são as terapias ou métodos naturais conhecidos como alternativas ao TI.

A **acupunctura** é uma terapia da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) considerada por especialistas como um dos tratamentos complementares mais eficaz ao TI. Por esta razão, foi integrada nas recentes diretrizes formuladas pela China Sleep Research Association⁶². A título de exemplo, ensaios clínicos efetuados nos Estados Unidos da América (EUA) sugerem que os tratamentos de acupunctura ajudam a melhorar a insónia, a dor crónica, o *stress* e a ansiedade⁶³. No entanto, as lacunas na investigação não permitem, de forma evidente e rigorosa, avaliar ou contestar a acupunctura para o TI⁶².

Devido às suas propriedades ansiolíticas e sedativas, a **fitoterapia** é utilizada para combater o *stress* e a ansiedade, visto que existem poucas evidências da sua eficácia, sobretudo no tratamento da insónia crónica (TIC). A maioria dos estudos diz respeito à valeriana e à passiflora. Quanto à valeriana, é uma substância que produz efeito na diminuição da latência do sono (LS) e no aumento do sono NREM, em pacientes com fragmentação do sono. A passiflora também reduz a LS e aumenta o sono NREM, mas diminui o sono REM⁶⁴.

3.3. Terapêutica farmacológica da insónia

Os investigadores continuam a interrogar-se sobre o que exatamente, no corpo e mais especificamente no cérebro, é reparado pelo sono, e qual o mecanismo molecular para promover um saudável funcionamento orgânico⁶⁵.

Efetivamente, para alguns, existem dois tipos de atuação possíveis, concentrando-os na terapêutica sedativa e hipnótica e na terapêutica antidepressiva, continuando, no entanto, a pesquisa do hipnótico ideal⁶⁶. Este ainda não existe, uma vez que a insónia tem uma etiologia diversificada, não sendo possível reunir, numa única molécula, uma eficácia terapêutica para todos os tipos de insónia.

As opções do tratamento farmacológico da insónia abrangem, atualmente, quatro categorias de mecanismos relacionados com os moduladores dos recetores GABA, os agonistas dos recetores da melatonina, os antagonistas dos recetores da histamina e os antagonistas dos recetores da orexina (v. Tabela 12).

3.3.1. Moduladores dos recetores GABA

Entre os moduladores do recetor GABA, existem as **benzodiazepinas** (BzD) e os **agonistas dos recetores não benzodiazepínicos** (BzRA, do inglês *Benzodiazepine Receptor Agonist*). As BzD são uma classe de fármacos utilizados a partir da década de 50 do século transato, como é o caso, v.g., do alprazolam, lorazepam, oxazepam e clonazepam. Amplamente utilizadas como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, as BzD reduzem o tempo de LS, prolongam a fase 2 do sono NREM e o TTS, podendo diminuir um pouco a quantidade relativa do sono REM⁶⁷. Em contrapartida, os efeitos adversos são a sedação diurna, o desenvolvimento da dependência e tolerância, as alterações motoras e cognitivas, como a amnésia anterógrada, entre outras consequências³⁶. Nos casos de cessação da toma, pode surgir o efeito de insónia *rebound*, revelando-se uma insónia de maior gravidade quando comparada com a insónia inicial (INSI). O critério clínico deve evitar a utilização de BzD de semivida longa, para que não aumente o risco de sedação excessiva diurna⁴⁸.

Os medicamentos classificados como BzRA tornaram-se disponíveis a partir da década de 1970, mas foram desenvolvidos no decénio seguinte, sendo conhecidos por fármacos Z, como o zopiclone, o zaleplon, o zolpidem (único disponível em Portugal) e o eszopiclone. Representavam uma alternativa mais segura para o TIC, atendendo à sua maior eficácia na redução da LS, no aumento do sono NREM e sem alterações no sono REM⁶⁴. De facto, promovem uma aproximação ao sono fisiológico e melhoram substancialmente a manutenção e a qualidade do sono. Com uma semivida relativamente curta, são absorvidos mais rapidamente do que as BzD e com melhores perfis de efeitos colaterais³⁸. Sublinhe-se que passaram a ser os agentes hipnóticos mais comumente prescritos em todo o mundo para o TI⁶⁸. O eszopiclone foi a primeira substância molecular a ser aprovada pela *Food Drug*

Administration (FDA), em 1993, para TI a longo prazo, e demonstrou eficácia no início e na manutenção do sono (MS)⁶⁹.

Surgiram, entretanto, duas novas moléculas do zolpidem: o sublingual e o CR (do inglês, *controlled-release*). O zolpidem sublingual, ou de libertação imediata, está indicado para a utilização na INSI e nos despertares noturnos. Sendo provavelmente a melhor opção para a redução da LS e o aumento do TTS⁵⁵, esta formulação é absorvida mais rapidamente durante os primeiros 15 a 20 minutos, melhorando a qualidade do sono, bem como os níveis de sonolência e alerta matutina⁷⁰. A formulação de zolpidem CR, isto é, de libertação prolongada, foi desenvolvido tanto para o início do sono, como para a sua manutenção⁶⁷. No entanto, deve ser evitada a sua toma, porque a sua semivida mais longa aumenta significativamente o risco de sonolência excessiva no dia seguinte⁵⁵.

Refira-se que a diretiz europeia estabelece altos níveis de evidência para a utilização das BzD e BzRA na perturbação da insónia, embora sem especificação de substâncias⁷¹.

3.3.2. Agonistas dos recetores da melatonina

O papel significativo da MT no ritmo circadiano levou ao desenvolvimento de um agonista dos recetores da melatonina (AMT) para o TI. Com efeito, depois dos ensaios clínicos na década de 1990 terem mostrado que a MT podia melhorar o sono, estudos mais recentes não apresentaram efeitos benéficos significativos⁷². Apesar disso, a FDA e a Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) aprovaram em 2005 e em 2007, respetivamente, o **ramelteon** e o **Circadin**[®] (melatonina de libertação prolongada - MTLP) como agonistas do recetor da melatonina⁶⁹.

No entanto, nos EUA, o ramelteon continua a ser o único AMT indicado para o TI, sendo um agente específico para a dificuldade no início do sono⁷³. O ramelteon tem efeito na indução do sono, através da sua atuação nos recetores MT₁ e MT₂. Diminui, também, a LS e aumenta a eficácia do sono, sem alterar a sua arquitetura fisiológica. Embora ocorram raramente, os efeitos secundários apresentam sedação, cefaleias, tonturas e náuseas⁴⁸.

Na União Europeia, a diretiz da EMA, em 2008, não formulou qualquer recomendação para a utilização da MTLP, depois de concluir que não havia evidências de qualidade e de eficácia para o TI⁷¹. Não obstante, a dita formulação continua a estar disponível, mas somente mediante prescrição médica⁷³.

3.3.3. Antagonistas dos recetores da Histamina H₁

A histamina é um potente neurotransmissor como promotor da vigília, sobretudo o subtipo de recetor H₁, cuja ativação apresenta evidentes características excitatórias. Os anti-

histamínicos exibem propriedades sedativas e, por isso, são amplamente utilizados para o TI, sobretudo aquando da dificuldade na MS⁷³.

Neste contexto, enquadra-se o caso da **doxepina**. Esta substância molecular foi aprovada pela FDA, em 2010, para o TI, embora em doses muito inferiores às utilizadas como antidepressivo (150-300mg). De facto, em doses de 3mg e 6mg, a sua eficácia está confirmada como antagonista seletivo H₁, melhorando o estado de manutenção e o TTS, além de não promover sedação residual diurna^{38,48}. Todavia, podem surgir dores de cabeça e sonolência, como efeitos colaterais, nas baixas doses indicadas.

A doxepina é, assim, o único antidepressivo aprovado para o TI, mas não está disponível em Portugal. No entanto, a diretriz europeia estabelece aquela substância como potencialmente útil no TI⁷¹.

3.3.4. Antagonistas dos recetores da orexina

Em 1998, foram descobertos dois neuropeptídeos semelhantes, denominados orexina-A e orexina-B, e dois recetores, OX₁R (do inglês, *Orexin 1 Receptor*) e OX₂R (do inglês, *Orexin 2 Receptor*). As novas moléculas tinham um efeito profundo na excitação do sono⁷², verificando-se que os efeitos antagonistas sobre os recetores da orexina induziam sonolência.

Neste contexto os progressos na investigação resultaram na descoberta de outro antagonista do recetor da orexina, designado **suvorexant**⁶⁹. Tendo como alvo o sistema orexinérgico, foi o primeiro medicamento a ser aprovado pela FDA, em 2014, para o tratamento das PS. Registado como um antagonista duplo do recetor da orexina (DORA, do inglês, *Dual Orexin Receptor Antagonist*), o suvorexant possui um mecanismo de ação para supressão da vigília e, por conseguinte, para promoção do sono, exercendo o seu efeito terapêutico através da inibição da atividade de ambos os recetores da orexina, OX₁R e OX₂R^{60,65}. O suvorexant reduz a LS, beneficia a MS e aumenta o TTS, sem causar prejuízo na qualidade do sono.

Apesar de ter sido estudado em doses mais elevadas (10 a 80mg), o suvorexant é eficaz de 5 a 20mg por dia. Aliás, foi esta a dose máxima aprovada pela FDA por questões de segurança, devido ao aumento de sonolência diurna, pesadelos, problemas do trato respiratório e cataplexia, sendo mesmo contra-indicado em pacientes com narcolepsia^{38,55}.

Além disso, se a diretriz da AASM formula uma recomendação de 20mg com níveis de evidência muito baixos, nenhum antagonista do recetor da orexina foi aprovado e incluído nas diretrizes europeias⁷¹.

Tabela 12 - Terapêutica farmacológica da insónia. (Adaptado de Bragg, 2019 e Afonso, 2019)

Classe Farmacológica	Fármaco	Recetor	Duração de ação - $T_{1/2}$	Efeitos no sono		
				LS	MS	TTS
Benzodiazepinas	Clonazepam	 Gaba	18-39	✓		✓
	Lorazepam		12	✓		✓
	Oxazepam		6-10	✓		✓
Agonistas dos recetores não benzodiazepínicos	Eszopiclone	 Gaba	6	✓	✓	✓
	Zaleplon		1	✓		
	Zopiclone		4-6	✓	✓	✓
	Zolpidem		2-2,6	✓	✓	✓
Agonistas do recetor da melatonina	Ramelteon	 Melatonina	1-2	✓		
Antagonistas do recetor da histamina	Doxepina	 Histamina	12-15		✓	✓
Antagonistas do recetor da orexina	Suvorexant	 Orexina	12	✓	✓	✓

LS – latência do sono; MS – Manutenção do sono; TTS – Tempo Total de Sono; $T_{1/2}$ – Tempo de semivida.

3.4. Novas abordagens terapêuticas da insónia

3.4.1. Terapêutica farmacológica

A terapêutica farmacológica segura e eficaz representa uma necessidade constante de pesquisa de agentes moleculares com propriedades próximas do hipnótico ideal. Além disso, as terapias farmacológicas disponíveis ostentam efeitos colaterais nocivos. Superar estes danos é desejável, sendo um passo importante a abordagem às terapias que recentemente têm sido e continuam a ser exploradas. As novas formulações devem ter uma interação seletiva com os seus recetores e menor potencial de causar efeitos indesejáveis³⁵ e, por isso, continuam a realizar-se pesquisas para novos fármacos, que agrupem benéficos perfis de segurança e os melhores efeitos terapêuticos⁶⁵ (v. Tabela 13).

Relativamente aos moduladores dos recetores GABA, a molécula **EVT-201**, BzD desenvolvida desde 2007, foi avaliada na fase II do estudo realizado em 2015 e demonstrou que as dosagens de 1,5mg e 2,5mg diminuíram a LS, melhoraram significativamente a MS, o TTS e a qualidade subjetiva do sono, continuando, contudo, em ensaios clínicos⁷⁴.

Por seu turno, o **lorediplon**, composto BzRA de ação prolongada, evidenciou melhoria da MS e aumento do TTS, na fase I do estudo farmacodinâmico. Demonstrou um

perfil hipnótico potente e benefícios em termos de qualidade do sono, com melhor perfil de eficácia no início e na MS, comparado com o zolpidem. O desenvolvimento clínico da fase II está a ser realizado desde 2014, a fim de ser avaliada a dosagem necessária para a segurança e eficácia, além do perfil dos efeitos adversos^{35,70}.

Refira-se, ainda, uma nova formulação da molécula **SKP-1041** (o zaleplon – um dos fármacos Z, já referidos), agora de libertação prolongada, que reduz os despertares noturnos quando administrado na dose de 15mg, tal como o zolpidem sublingual já aprovado pela FDA³⁵. A sua semivida curta torna-o menos útil para a MS; porém, teoricamente, possui menos riscos de causar danos no dia seguinte⁵⁵.

Quanto aos agonistas dos recetores da melatonina, o **tasimelteon** é um agonista seletivo mais recente para os recetores da melatonina MT₁ e MT₂, aprovado pela FDA em 2014. Contrariamente ao ramelteon, exhibe uma maior afinidade ao MT₂, em comparação com o recetor MT₁, porque foi desenvolvido para distúrbios do sono no ritmo circadiano e trabalho por turnos. O tasimelteon apresenta melhorias significativas no TTS, sendo geralmente bem tolerado⁶⁹. Apesar disso, existem dados limitados sobre a eficácia na população idosa, sendo necessários estudos clínicos adicionais para determinar a sua importância no TI⁷⁵.

Sublinhe-se, ainda, que a molécula **Neu-P II**, formulada para a insónia de curto prazo e crónica, ainda não tinha sido desenvolvida suficientemente, em 2012, para que fosse aprovada e comercializada⁶⁹. Entretanto, dando origem ao fármaco **piromelatine**, constitui igualmente um AMT e também da serotonina 5-HT_{1A}/5-HT_{1D}. Na fase II do ensaio clínico, a piromelatine manifestou um bom potencial para o TI, preservando o sono REM e induzindo um sono mais profundo com menos excitação. Foi considerado seguro e bem tolerado, sem efeitos prejudiciais no desempenho psicomotor do dia seguinte³⁵.

Em relação aos antagonistas dos recetores da histamina, a molécula **LY2624803** (antagonista dos recetores H₁ e 5-HT_{2A}) está em desenvolvimento clínico para avaliar a sua ação na modulação do recetor da serotonina, a fim de melhorar a insónia. De facto, está concluída a fase II do ensaio clínico daquela molécula para o TIC. Este fármaco caracterizou-se por reduzidos despertares e melhor eficiência do sono do que o zolpidem. Os efeitos colaterais adversos, como dor de cabeça, tonturas, dores nas costas e diarreia, foram observados em pacientes na fase da insónia de curto prazo³⁵.

Outras moléculas como a **volinanserin** e a **eplivanserin** (antagonistas do recetor 5-HT_{2A}) foram investigadas como terapêuticas para melhorar a manutenção e qualidade do sono em pessoas com insónia crónica. No entanto, foi recusado pela FDA o pedido de comercialização da eplivanserin, em 2009, devido à insuficiente relação benefício-risco e foi

suspensão o desenvolvimento da fase III da volinanserin, provavelmente devido a preocupações semelhantes⁶⁹. Igualmente para o TIC, foi estudada a molécula **APD-125**; contudo, a sua ação verificou-se apenas em pacientes com insónia de curto prazo, diminuindo a LS e o número de despertares noturnos e aumentando o sono NREM. Por sua vez, uma outra molécula antagonista dos recetores H₁ e 5-HT_{2A}, a **esmirtazapina**, após avaliação para o TI, demonstrou eficácia e segurança, facilitando a LS e melhorando a MS, tendo sido bem tolerada, com reduzidos efeitos diurnos e sem insónia *rebound*⁷⁴.

Relativamente aos antagonistas dos recetores da orexina, em 2012, já se indicava o **almorexant** como primeiro antagonista oral daqueles recetores. No entanto, apesar de uma aparente evidência de eficácia durante os ensaios clínicos, os estudos foram interrompidos devido ao perfil dos efeitos colaterais. Recomeçados posteriormente, a fase II do estudo revelou que a dosagem de 200mg exibia um bom perfil de segurança e tolerabilidade, com aumento de tempo no sono NREM e REM, e consequente melhoria em relação à dosagem de 100mg. Mantinha-se, contudo, a necessidade de análises adicionais, sobretudo para comparar com hipnóticos não sedativos como o zolpidem, e devido à existência de episódios de efeitos adversos, como a alucinação hipnagógica visual^{75,76}; por isso, encontra-se novamente em desenvolvimento clínico⁶⁷.

Os DORA mais recentes, em fases de desenvolvimento clínico, são as moléculas **SB-649868**, **ACT-462206**, **filorexant**, **lemborexant**³⁵. As moléculas, SB-649868 e ACT-462206, em 2016, encontravam-se em ensaios clínicos nas fases II e I, respetivamente⁷⁴.

Quanto ao **filorexant (MK-6096)**, os ensaios clínicos da fase II exibiram que todas as doses, desde 2,5mg até 20mg, melhoraram claramente a eficiência do sono, sendo as doses mais altas de 10mg e de 20mg mais eficazes na LS⁷⁰. Todavia, o desenvolvimento não foi continuado devido aos efeitos colaterais como, v.g., a diminuição da atividade locomotora³⁵.

Em relação ao **lemborexant**, foram evidenciados efeitos positivos na eficácia do sono, mas surgiram preocupações de segurança devido ao potencial de dependência e de insónia *rebound*, além de paralisia do sono, pelo que ficou dependente dos ensaios de fase 3 para melhor elucidação do perfil da eficácia e de segurança⁷⁷.

O filorexant e o lemborexant, tal como o já referido suvorexant, têm a capacidade de bloquear os dois tipos de recetores da orexina⁶⁵. Nestas circunstâncias, foi desenvolvida uma molécula alvo, classificada pela sua capacidade de atuar em um dos recetores da orexina⁷⁸.

Designada **MIN-202**, antagonista seletivo do recetor da orexina (SORA, do inglês *Selective Orexin 2 Receptor Antagonist*), deu origem ao fármaco **seltorexant**, encontrando-se em estudo na fase 2, como uma alternativa para o TI. O seltorexant demonstra um perfil de

efeito colateral menos agressivo do que os DORA, exibindo um bloqueio seletivo do OX₂R que pode ser suficiente para promover e consolidar o sono em pacientes com insónia. É um composto molecular promissor que, em breve, poderá tornar-se uma alternativa ao suvorexant, oferecendo eficácia e segurança, com menos efeitos colaterais indesejáveis⁶⁵.

Tabela 13 - Novas abordagens farmacológicas. (Adaptado de Equihua-Benítez, 2019)

Classe Farmacológica	Fármaco	Indicação terapêutica	Fase de estudo clínico	Efeitos no sono		
				LS	MS	TTS
Benzodiazepinas	EVT - 201	Insónia crónica	Fase II	✓	✓	✓
Agonistas dos recetores não benzodiazepínicos	Loreplion	Insónia crónica	Fase II		✓	✓
	SKP - 1041	Manutenção do sono	Fase II concluída		✓	
Agonistas do recetor da melatonina	Tasimelteon	Perturbação do ciclo sono-vigília	Em comercialização			✓
	Piromelatine	Insónia de curto prazo e crónica	Fase II concluída		✓	✓
Antagonistas do recetor da histamina	LY2624803	Insónia de curto prazo	Fase II concluída		✓	
Antagonistas do recetor da orexina	SB-649868	Insónia crónica	Fase II	✓	✓	✓
	Filorexant		Fase II	✓		
	Lemborexant		Fase III	✓	✓	✓
	Seltorexant		Fase II	✓	✓	✓

LS – Latência do sono; MS – Manutenção do sono; TTS – Tempo total de sono.

3.4.2. Terapia Ebb[®]

Um estudo inovador avaliou a eficácia e a segurança de uma terapia térmica cerebral frontal para o TI, designada **Ebb[®]**, cujo mecanismo tem por objetivo a regulação da temperatura na testa, dentro de um intervalo de 14° a 16°C (equivalente a 57-61° F)⁷⁹.

Os seus fundamentos decorrem de estudos funcionais da imagem do cérebro, reveladores de que os pacientes com insónia manifestam metabolismo cerebral elevado. Os especialistas conjecturaram que a taxa metabólica mais alta poderá originar o aumento da temperatura do cérebro e interferir nas condições fisiológicas ideais para o sono⁶⁵.

O sistema térmico em causa exibiu melhorias de eficácia na redução da latência, nas fases 1 e 2 do sono NREM e, também, uma tendência para a melhoria da eficiência na fase 3. A sua utilização foi bem tolerada, com um perfil de segurança benigno, sendo indicadas apenas

leves dores de cabeça^{65,79}. Em face destes resultados, esta terapia foi aprovada pela FDA, em 2016, para utilização em pessoas com insónia de curto prazo⁶⁷.

Entretanto, a neurocirurgia assumiu a redução do metabolismo cerebral através da hipotermia, como terapia neuroprotetora. Além disso, num estudo piloto de neuroimagem funcional, os modelos de engenharia biomédica evidenciaram que a terapia Ebb[®] reduziu o metabolismo cerebral durante o sono em pacientes com insónia, atendendo à eficiência e à segurança medidas pela PSG. Todavia, existindo ainda escassas informações, os estudos adicionais são indispensáveis para determinar mais detalhadamente o perfil de eficácia e de segurança dos hipotéticos efeitos adversos daquela terapia no TI na fase crónica^{65,79}.

4. A INTERRELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O METABOLISMO, O PADRÃO ALIMENTAR E O SONO

A evolução tecnológica e os efeitos no estilo de vida, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, traduziram-se no aumento progressivo de alimentos processados hipercalóricos, ricos em gorduras saturadas, em açúcar e em sal, e nas alterações do ciclo sono-vigília. A consequência foi o aumento, em termos epidemiológicos, da prevalência e do impacto das doenças metabólicas, designadamente a obesidade, a diabetes tipo 2, a síndrome metabólica e outras doenças inflamatórias. Acresce que o stress, o tabagismo e o consumo de álcool são, igualmente, fatores que potenciam alterações do metabolismo orgânico⁸⁰.

O metabolismo é um processo contínuo de complexas reações químicas intracelulares, umas anabólicas e outras catabólicas, pelas quais o ser humano transforma os alimentos, a água e o oxigénio em energia. Um exemplo elucidativo é a conversão dos hidratos de carbono em glicose pela ação das enzimas e dos ácidos do aparelho digestivo que, por sua vez, são produtos do metabolismo. Este é regulado por uma hormona, a insulina, e está intimamente ligado ao metabolismo quer das proteínas, quer das gorduras. Aliás, não existe nenhum metabolismo no corpo que esteja independente da ação das hormonas⁸⁰.

Quando a produção hormonal é insuficiente, surgem as referidas doenças metabólicas, que originam uma disfunção ou disbiose microbiana, caracterizada por uma perturbação do equilíbrio de bactérias saudáveis e não saudáveis. Por outro lado, o aumento dos níveis de cortisol também contribui para a disfunção metabólica, em parte devido a uma resposta de natureza fisiológica e psicológica ao stress que, por seu turno, altera o ritmo circadiano, com grande incidência no TTS.

Efetivamente, aquelas disfunções, tal como as PS, condicionam o sistema circadiano que adapta o metabolismo a ciclos diários de cerca de 24 horas⁸⁰. O sistema de temporização

circadiano sincroniza ciclos comportamentais e processos metabólicos com estímulos ambientais, regularizando vias metabólicas e hormonais, síntese de ácidos biliares, processos imunológicos e inflamatórios⁸¹.

Existem dois sistemas circadianos diferentes: um está localizado no cérebro e o outro nos tecidos periféricos, nomeadamente no intestino. Os efeitos metabólicos adversos ocorrem quando existe aumento do número de bactérias pró-inflamatórias. Aliás, as lesões do SNC não redefinem o ritmo circadiano, mas apenas dessincronizam os tecidos periféricos. No caso do intestino, o desequilíbrio afeta a respetiva permeabilidade e a consequente deslocação de bactérias através da barreira epitelial, podendo originar inflamação^{81,82}. Neste órgão, incluindo todo o trato gastrointestinal, existem fungos e vírus, além das bactérias, ou seja, um conjunto de microrganismos que constituem a microbiota intestinal (MI)⁸⁰.

A composição da MI pode atingir cerca de 1000 tipos de espécies microbianas, cujas proporções variam de acordo com vários fatores, como a idade, o sexo, o estado de saúde, a alimentação e a toma de medicamentos⁸³, exibindo um equilíbrio dinâmico. Esse equilíbrio é fundamental porque a absorção, o metabolismo e a acumulação de nutrientes, o estabelecimento e manutenção das funções imunológica e metabólica saudáveis, estão dependentes do bom funcionamento da MI^{80,82}.

Na última década, foi identificado um eixo MI-cérebro. Dentro desse eixo, a MI afeta a função cerebral através de três vias. A primeira é a via imunoreguladora, na qual a MI interage com as células do sistema imunológico. A segunda é o caminho neuroendócrino, em que a MI pode afetar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o SNC, regulando a secreção de neurotransmissores como o cortisol, o triptofano e a serotonina. A terceira é a via do nervo vago, na qual o sistema nervoso entérico desempenha um papel importante, porque estabelece a conexão entre o intestino e o cérebro. Do mesmo modo, o SNC também pode regular a composição da MI por essas três vias. Por exemplo, o eixo HHA regula o peristaltismo intestinal e controla as funções das células epiteliais, afetando a permeabilidade da MI⁸².

Os principais pilares para uma vida saudável, sobre os quais podemos exercer algum controlo, são a nutrição e o sono¹⁰. A MI afeta positivamente o nosso estado energético, controlando funções fisiológicas como a absorção e a ingestão de alimentos, e o esvaziamento gástrico⁸³. Além disso, exhibe flutuações rítmicas na sua estrutura e função, tendo como resultado a exposição a diferentes espécies bacterianas e seus metabólitos ao longo do dia⁸³, sendo o seu ritmo diurno influenciado pela dinâmica dos microrganismos e pela presença de nutrientes, cujos benefícios são acumulados em termos de energia.

Daí que um padrão alimentar saudável seja fundamental para reforçar o sistema imunitário, eliminando bactérias e vírus, restaurar o ritmo diurno da MI e proteger a parede intestinal, constituída pela barreiras mecânica, biológica e imunológica, essenciais para a homeostase da MI^{83,84}.

Efetivamente, está comprovado o poder do padrão alimentar, visto que os seus nutrientes, como o ácido fólico, o ómega-3, o triptofano, o selénio, o magnésio, a tirosina e as vitaminas B6, B12, C e D, são capazes de aumentar a produção de neurotransmissores, como a serotonina, a dopamina, a endorfina e a ocitocina⁸⁵ (v. Tabela 14).

Em suma, o padrão alimentar é um importante regulador circadiano nos tecidos periféricos, nomeadamente na MI, a qual, reciprocamente, pode restaurar aquele ritmo e a homeostase metabólica do indivíduo^{81,83}.

Tabela 14 - Os nutrientes e a produção de neurotransmissores. (Adaptado de Paiva, 2015 e Pinto, 2019)

Nutrientes	Produção de neurotransmissores				
	5 - HT	DA	MT	Ocitocina	Endorfina
Ácido fólico	✓	✓		✓	
Magnésio	✓			✓	✓
Ómega-3	✓	✓			
Selénio	✓	✓		✓	
Tirosina		✓		✓	
Triptofano	✓		✓	✓	✓
Vitamina B12	✓	✓			✓
Vitamina B6	✓				
Vitamina C	✓				✓
Vitamina D	✓		✓		

5 - HT – Serotonina; DA – Dopamina; MT – Melatonina.

Estabelecida a relação entre nutrição e MI, é possível sublinhar outra relação entre esta e o outro pilar – o sono. Com efeito, a nossa alimentação e os nutrientes que ela contém, desencadeiam automaticamente processos que determinam como será o sono das pessoas⁶¹.

Hoje, sabe-se que o intestino é o nosso “segundo cérebro”, e é também ele que produz melatonina, cuja secreção é inibida pela restrição do sono, conduzindo a uma resposta inflamatória e promovendo a disbiose da MI. A melatonina, usada como um agente probiótico, pode reverter a disfunção da barreira intestinal⁸⁴. Aliás, os alimentos que contêm grandes quantidades de melatonina, ricos em triptofano, promovem o sono, tal como os alimentos

com alto teor glicémico, v.g., fruta seca, cereais, bananas, cerejas¹⁰. Por tudo isto, é fácil compreender que a saúde do nosso sistema digestivo, nomeadamente da MI, e tudo o que lá acontece, tem um enorme impacto na qualidade do sono. Na realidade, se a qualidade do sono é fortemente influenciada pela alimentação, não é menos verdade que não há uma única faceta da nossa performance mental, física e emocional que não seja afetada pela qualidade do sono⁶¹.

Na relação sono/MI, sublinhe-se a importância da grelina e da leptina, respetivamente consideradas as hormonas da fome e da saciedade. A grelina é produzida no intestino e desempenha um papel de controlo do metabolismo energético na regulação da MI, no sono e nas influências comportamentais. Atua no cérebro e à medida que a duração do sono diminui, a sua produção sobe, aumentando a probabilidade de comer em excesso e provocando um desequilíbrio na MI²⁰. Por seu turno, a leptina, produzida pelas células adiposas, está associada ao relógio circadiano endógeno. Quando o sono é insuficiente, os seus níveis sofrem uma redução, induzindo a sensação de plenitude e travando o apetite, desequilibrando, também, assim, a MI^{10,20}.

Neste contexto, refira-se que, apesar de Hipócrates ter realizado uma associação entre doenças e sono, os primeiros estudos sistemáticos dos efeitos de uma infeção bacteriana no sono foram realizados a partir de meados do século XX⁸⁶. Naqueles, a arquitetura fisiológica do sono alterou-se devido à inoculação de bactérias gram-positivas, *Staphylococcus-aureus*, resultando no aumento do sono NREM, durante cerca de 24 horas; porém, nos ensaios imediatos, aquele estado de sono foi reduzindo, tal como a respetiva intensidade.

Estudos subsequentes sobre os efeitos de bactérias e de outros microrganismos na quantidade e qualidade do sono, resultaram numa característica geral: à medida que as infeções se forem agravando e progredirem, ou após altas doses de componentes bacterianos ou virais, o sono fragmentar-se-á nos estágios posteriores da doença, causando uma redução no TTS⁸⁷. Esta redução altera a normal MI do indivíduo e poderá causar reações inflamatórias ainda mais graves e alterações imunológicas, processo que também altera o metabolismo dos neurotransmissores e causa disfunção no SNC.

Neste contexto, estará criado um quadro imperfeito: restrição de sono, desequilíbrio circadiano, disbiose da MI e distúrbios metabólicos (v. Fig. 10). Na realidade, aumenta a probabilidade de se iniciar um ciclo vicioso, atendendo à respetiva conexão⁸².

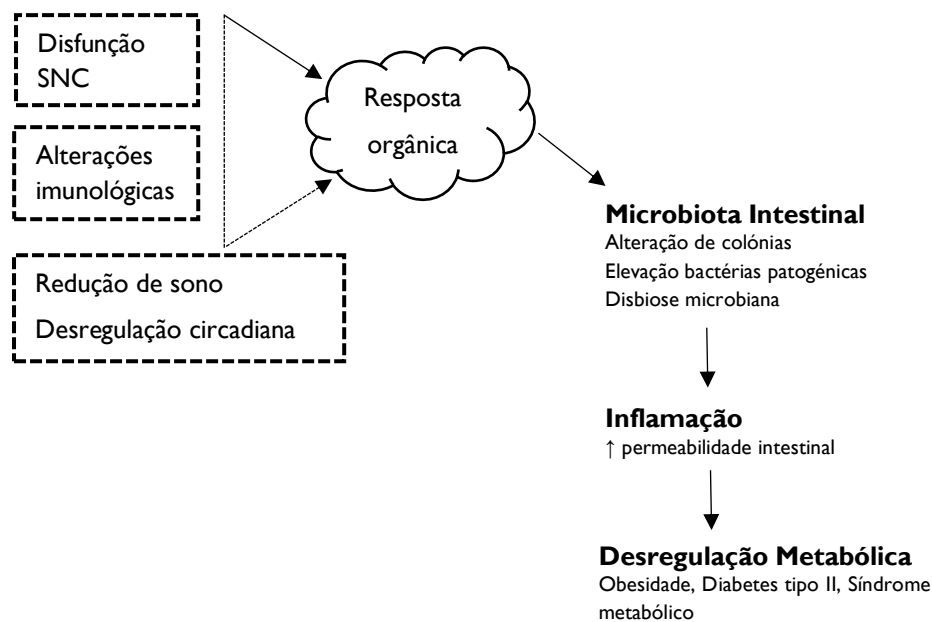


Figura 10 - Relação entre redução do sono, microbiota intestinal, inflamação e desregulação metabólica. (Adaptado de Reynolds, 2017)

Estudos mais recentes descobriram que a restrição recorrente do sono altera a flexibilidade cognitiva em jovens e em idosos saudáveis e que a consequente disbiose da MI contribui para a disfunção cognitiva, física e emocional associadas ao sono cronicamente não reparador⁸⁸. Efetivamente, qualquer PS pode causar desregulação da MI, verificando-se alterações na sua estrutura e função quando existem sintomas de insônia a curto prazo e de insônia crônica. Aliás, a falta de sono, os distúrbios do ritmo circadiano e a MI têm relações complexas, interagindo entre si⁸².

No caso da insônia, existindo comorbilidade entre esta PS e algumas doenças, não há dúvidas de que a homeostase da MI é um fator determinante para o TI⁸⁹.

A propósito, refira-se que a linha de orientação da teoria clássica da MTC para aliviar os sintomas perturbadores da insônia, passa pelo tratamento dos problemas gastrointestinais, porque a “desarmonia do estômago leva a um sono inquieto”. Por isso, a técnica da acupuntura utilizada especificamente para o TI, com alteração positiva da MI, tem subjacente o aforismo: “Harmonizar o estômago para tranquilizar a mente”⁹⁰.

CONCLUSÃO

No seu dia a dia, o ser humano exhibe manifestações mentais e físicas que se opõem à ideia de uma saúde perfeita, pondo em causa um sono de qualidade. Este é um processo fisiológico complexo e essencial à vida, devido à sua multifuncionalidade. Num indivíduo saudável, o sono flui num padrão previsível em estados, fases e ciclos, com várias estruturas cerebrais envolvidas. Aliás, no âmbito da conceitualização da neurobiologia do sono, foram descobertos novos neurotransmissores e recetores, tendo sido demonstrada a importante função do SRAA, do GABA e da galanina.

O sono é um fenómeno muitas vezes subestimado, como pilar da saúde do ser humano. Por isso, também neste campo as descobertas suprarreferidas forneceram novos alvos para o tratamento terapêutico das PS, nomeadamente da insónia.

A insónia é um sintoma caracterizado pela redução de um sono não reparador, cujas consequências nefastas exigem que, na sua avaliação, seja realizada uma história clínica detalhada, através de registos do sono, de forma a obter um tratamento mais adequado.

A terapia de primeira linha para o TI deve incluir modificações comportamentais, como as TCC-I. Aliás, atendendo ao crescente reconhecimento do perfil de efeitos adversos dos fármacos sedativos e hipnóticos, e à relação significativamente favorável do benefício/risco, os pacientes são incentivados a alterações comportamentais com relevância clínica.

Em relação ao tratamento farmacológico, nos últimos anos foram realizados enormes avanços no TI. Recentemente surgiram novos fármacos com mecanismos inovadores, prosseguindo os ensaios clínicos de novas moléculas. Esta maior oferta farmacológica é uma resposta aos vários sinais preocupantes de que a insónia é um problema crescente na nossa sociedade. Não existindo uma molécula ideal para o TI, as novas abordagens terapêuticas constituem sempre uma novidade, além de uma interrogação, ao procurar saber se essa nova molécula é eficaz e segura, com efeitos colaterais aceitáveis e perfil de tolerabilidade.

E se, na primeira linha de uma vida saudável, o ser humano deve interiorizar o aforismo indicado inicialmente - *mente sã em corpo são* -, também a última máxima referida - *harmonizar o estômago para tranquilizar a mente* -, deve ocupar um lugar primacial na vida das pessoas, para que a saúde seja realmente “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas ausência de doença”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COOPER, S. *et al.* - **O Livro da Saúde: Enciclopédia Médica Familiar**. 5ª ed. Lisboa: Seleções do Reader's Digest, 1978.
2. FUKS, R. - **Conhece-te a ti mesmo - Cultura Genial** [Consult. 3 jan. 2020]. Disponível em <https://www.culturagenial.com/frase-conhece-te-a-ti-mesmo>
3. HENDRY, M. - **Iuvenalis - Satira 10** [Consult. 3 jan. 2020]. Disponível em www.curculio.org/Juvenal/s10.html
4. MOUTINHO DOS SANTOS, J. - Prefácio. In CHRIS WINTER, W. (Ed.) - **Dormir bem para viver melhor**. 1ª ed. Porto : Albatroz Divisão Editorial Literária, 2017. ISBN 978-989-739-034-0. p. 11–15.
5. PAIVA, T. - **Bom sono, boa vida: um guia para dormir melhor em todas as idades**. 7ª ed. Lisboa : Oficina do Livro - Sociedade Editorial, 2015. ISBN 978-989-741-260-8.
6. **World Health Organization - Conceito de saúde** - [Consult. 3 jan. 2020]. Disponível em https://www.who.int/whr/2001/en/whr01_po.pdf
7. **Saúde in Artigos de apoio Infopédia** - [Consult. 3 jan. 2020]. Disponível em [https://www.infopedia.pt/\\$saude](https://www.infopedia.pt/$saude)
8. MANUILA, L.; MANUILA, A.; LEWALLE, P. - **Dicionário médico**. 1ª ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2000. ISBN 972-8449-63-1.
9. PAIVA, T.; PENZEL, T. - **Centro de Medicina do Sono: Manual Prático**. 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, Lda., 2011. ISBN 978-972-757-719-4.
10. CHRIS WINTER, W. - **Dormir bem para viver melhor**. 1ª ed. Porto: Albatroz Divisão Editorial Literária, 2017. ISBN 978-989-739-034-0.
11. PAIVA, T. - A importância do sono. In STAATS, R. (Ed.) - **100 Perguntas-chave nos distúrbios respiratórios do sono**. 1ª ed. Lisboa: Permanyer Portugal, 2016. ISBN 978-84-9926-849-1. p. 1–6.
12. LORTON, D. *et al.* - Bidirectional communication between the brain and the immune system: Implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. **Neuroimmunomodulation**. 13:1 (2006) 357–374.
13. ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. - Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. **Science**. 118:3062 (1953) 273–274.
14. OLIVEIRA, L.; MORAIS, S.; CABRAL, A. - Perturbações do sono. In SARAIVA, C.; CEREJEIRA, J. (Eds.) - **Psiquiatria fundamental**. 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, 2014. ISBN 978-989-752-071-1. p. 325–343.

15. AFONSO, P. - As Alterações do Sono nas Doenças Psiquiátricas. In FIGUEIRA, L.; SAMPAIO, D.; AFONSO, P. (Eds.) - **Manual de psiquiatria clínica**. 1ª ed. Lisboa: LIDEL-Edições Técnicas, 2017. ISBN 978-972-757-960-0. p. 309–324.
16. TODD, S. - The Neurology of Sleep. **Clinics in Sleep Medicine**. 6:1 (2011) 1–14.
17. MOTA GOMES, M.; QUINHONES, M.; ENGELHARDT, E. - Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Revista brasileira de Neurologia**. 46:1 (2010) 5–15.
18. **Brain Basics: Understanding Sleep** - [Consult. 12 jan. 2020]. Disponível em <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Understanding-Sleep>
19. LEE-CHIONG, T. - Excessive Sleepiness. In **Sleep Medicine: Essentials and Review**. 1ª ed. New York: Oxford University Press, 2008. ISBN 978-0-19-530659-0. p. 134–166.
20. YI, S.; CHUNG, S.; KIM, P. - Sharing Pathological Mechanisms of Insomnia and Osteoporosis, and a New Perspective on Safe Drug Choice. **Journal of Menopausal Medicine**. 24:3 (2018) 144–145.
21. BORBÉLY, A. - A two process model of sleep regulation. **Human Neurobiology**. 1:3 (1982) 195–204.
22. BRANDON, L.; PHYLLIS, Z. - Neurobiology of sleep. **Clinics in Chest Medicine**. 31:2 (2010) 309–318.
23. SOLLARS, P.; PICKARD, G. - The neurobiology of circadian rhythms. **Psychiatric Clin North Am**. 38:4 (2016) 645–665.
24. NEVES, G. *et al.* - Transtornos do sono: visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia**. 49:2 (2013) 57–71.
25. SAPER, C.; SCAMMELL, T.; LU, J. - Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. **Nature**. 437:7063 (2005) 1257–1263.
26. RANG, R. *et al.* - **Rang & Dale Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. ISBN 978-853-524-172-3.
27. MORUZZI, G.; MAGOUN, H. W. - Brain stem reticular formation and activation of the EEG. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. 1:4 (1949) 455–473.
28. CARLEY, D.; FARABI, S. - Physiology of sleep. **Winter**. 29:1 (2016) 5–9.
29. HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. - **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015. ISBN 978-858-055-450-2.
30. ESPAÑA, R.; SCAMMELL, T. - Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. **Sleep Neurobiology for the Clinician**. 34:7 (2011) 845–858.
31. ALÓE, F.; AZEVEDO, A.; HASAN, R. - Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Revista**

- Brasileira de Psiquiatria.** 27:1 (2005) 33–39.
32. SAPER, C. - The Neurobiology of Sleep. **Continuum.** 19:1 (2013) 19–31.
33. SENA, A. - **Cérebro, saúde e sociedade.** 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, 2018. ISBN 978-972-757-818-4.
34. MOITA, J. - O nosso mal é sono. **Revista E.** (2019). 7–8.
35. MISRA, A.; SHARMA, P. - Pharmacotherapy of Insomnia and Current Updates. **Journal of The Association of Physicians of India.** 65:1 (2017) 43–47.
36. MARQUES, M.; SOARES, M.; OLIVEIRA, P. - Sono. In MACEDO, A. F.; PEREIRA, A. T.; MADEIRA, N. (Eds.) - **Psicologia na medicina.** 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnica, 2018. ISBN 978-989-752-348-9. p. 104–118.
37. PERLIS, M. *et al.* - Etiology and Pathophysiology of Insomnia. In KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. (Eds.) - **Principles and Practice of Sleep Medicine.** 6ª ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2017. ISBN 978-0-323-24288-2. p. 769–784.
38. BOLLU, P.; KAUR, H. - Sleep Medicine : Insomnia and Sleep. **Missouri Medicine.** 116:1 (2019) 68–75.
39. CHUNG, K. *et al.* - Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: The Diagnostic and Statistical Manual (DSM), International Classification of Diseases (ICD) and International Classification of Sleep Disorders (ICSD). **Sleep Medicine.** 16:4 (2015) 477–482.
40. ESTEVES, P.; NOGUEIRA, V. - Perturbação do sono. In FIRMINO, H. (Ed.) - **Psiquiatria básica em medicina familiar.** 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, Lda., 2019. ISBN 978-989-752-367-0. p. 239–260.
41. SATEIA, M. - International classification of sleep disorders-third edition. Highlights and modifications. **Chest.** 146:5 (2014) 1387–1394.
42. BUYASSE, D.; HARVEY, A. - Insomnia: Recent Developments and Future Directions. In KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. (Eds.) - **Principles and Practice of Sleep Medicine.** 6ª ed. Philadelphia : Elsevier Inc., 2017. ISBN 978-0-323-24288-2. p. 757–760.
43. SPIELMAN, A.; CARUSO, L.; GLOVINSKY, P. - A behavioral perspective on insomnia treatment. **Psychiatric Clinics of North America.** 10:1 (1987) 541–553.
44. BUYASSE, D. *et al.* - A Neurobiological Model of Insomnia. **Drug Discov Today Dis Models.** 8:4 (2011) 129–137.
45. MORIN, C. M. - **Insomnia: psychological assessment and management.** 1. ed. New York: Guilford Press, 1993. ISBN 978-089-862-210-2.
46. PERLIS, M. *et al.* - Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. **J Sleep Res.** 6:3 (1997) 179–188.

47. ESPIE, C. A. - Insomnia: Conceptual Issues in the Development, Persistence, and Treatment of Sleep Disorder in Adults. **Annual Review of Psychology**. 53:1 (2002) 215–243.
48. AFONSO, P. - Psicofarmacologia na insónia. In AFONSO, P. et al. (Eds.) - **Manual de Psicofarmacologia na prática clínica**. 1ª ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, 2019. ISBN 978-989-752-337-3. p. 137–158.
49. ROTH, T. - Insomnia: Definition, prevalence, etiology, and consequences. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. 3:5 (2007) 7–10.
50. BONNET, M.; ARAND, D. - Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. **UpToDate**. 1:1 (2019) 1–8.
51. SERRA, J. - Terapêutica farmacológica da insónia. **Revista Portuguesa Clínica Geral**. 22:1 (2006) 625–632.
52. FIGUEIRA, M. et al. - **Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais : DSM-5 / [American Psychiatric Association]**. 5ª ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2017. ISBN 978-972-796-347-8.
53. DINGS, D. - Introdução. In **Sleep to be Sexy, Smart and Slim**. Porto Salvo: Seleções do Reader's Digest, 2010. ISBN 978-972-609-577-4. p. 10.
54. ANABELA MOTA RIBEIRO - **Teresa Paiva** [Consult. 1 mar. 2020]. Disponível em <https://anabelamotaribeiro.pt/teresa-paiva-108424>
55. BRAGG, S. et al. - Updates in insomnia diagnosis and treatment. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**. 54:4–5 (2019) 1–15.
56. SATEIA, M. et al. - Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. 13:2 (2017) 307–349.
57. LEMOINE, P. - Ralentir c'est la santé. **Top Santé**. (2019). 70–83.
58. BRASURE, M. et al. - Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. **Annals of Internal Medicine**. 165:2 (2016) 113–124.
59. MICHAUD, E.; BAIN, J. - **Sleep to be Sexy, Smart and Slim**. 1ª ed. Porto Salvo: Seleções do Reader's Digest, 2010. ISBN 978-972-609-577-4.
60. MANSUKHANI, M. et al. - Sleep Disorders. In KELLERMAN, R. (Ed.) - **Conn's Current Therapy 2020**. 1ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. ISBN 978-032-371-184-5v. 1. p. 739–744.
61. STEVENSON, S. - **Sleep Smarter: 21 Essential Strategies to Sleep Your Way to a Better Body, Better Health, and Bigger Success**. 1ª ed. New York: Hay House, Inc, 2016. ISBN 978-162-336-739-8.

62. HE, W. *et al.* - Acupuncture for treatment of insomnia: An overview of systematic reviews. **Complementary Therapies in Medicine**. 42:1 (2019) 407–416.
63. HART, J. - Sleep Disorders: Complementary Therapies for Insomnia. **Alternative and Complementary Therapies**. 25:2 (2019) 102–104.
64. VALE, A.; VALE, D.; VALE, N. - Plantão Noturno é determinante da Insónia Crónica do Anestesiologista? **Revista Potiguar de Anestesiologia**. 6:1 (2019) 38–52.
65. EQUIHUA-BENÍTEZ, A.; DRUCKER-COLÍN, R. - Drug Discovery and Emerging Treatments for Sleep Disorders. In **Handbook of Sleep Research**. 1^a ed. San Diego: Elsevier B.V., 2019. ISBN 978-012-813-743-7v. 30. p. 623–637.
66. PAIVA, T.; BENTES, C. - Patologia do sono. In FERRO, J.; PIMENTEL, J. (Eds.) - **Neurologia Fundamental**. 2^a ed. Lisboa: LIDEL- Edições Técnicas, 2013. ISBN 978-972-757-858-0. p. 71–99.
67. BONNET, M.; ARAND, D. - Behavioral and pharmacologic therapies for chronic insomnia in adults. **UpToDate**. 1:1 (2019) 1–21.
68. HUEDO, T. *et al.* - Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. **BMJ**. 345:1 (2012) 1–13.
69. ZISAPEL, Nava - Drugs for insomnia. **Expert Opinion on Emerging Drugs**. 17:3 (2012) 299–317.
70. KAY-STACEY, M.; ATTARIAN, H. - Advances in the management of chronic insomnia. **BMJ**. 353:1 (2016) 1–14.
71. FRASE, L. *et al.* - Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. 19:13 (2018) 1465–1473.
72. PATEL, R.; QUINN, R.; SILVER, J. - Innovations in insomnia management: A review of current approaches and novel targets Including Orexin Receptor Antagonists. **American Journal of Therapeutics**. 25:1 (2018) 28–35.
73. NEUBAUER, D. *et al.* - Pharmacotherapy of Insomnia. **Journal of Central Nervous System Disease**. 10:1 (2018) 1–7.
74. WANG, Zi.; LIU, J. - The Molecular Basis of Insomnia: Implication for Therapeutic Approaches. **Drug Development Research**. 77:8 (2016) 427–436.
75. EDMONDS, C.; SWANOSKI, M. - A review of suvorexant, doxepin, ramelteon, and tasimelteon for the treatment of insomnia in geriatric patients. **The Consultant Pharmacist**. 32:3 (2017) 156–160.
76. BLACK, J. *et al.* - Efficacy and safety of almorexant in adult chronic insomnia: a randomized

- placebo-controlled trial with an active reference. **Sleep Medicine**. 36:1 (2017) 86–94.
77. MURPHY, P. *et al.* - Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: Results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. 13:11 (2017) 1289–1299.
78. COUVINEAU, A. *et al.* - Orexins as Novel Therapeutic Targets in Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. **Frontiers in Endocrinology**. 10:1 (2019) 1–14.
79. ROTH, T. *et al.* - A novel forehead temperature-regulating device for insomnia: A randomized clinical trial. **SleepJ**. 41:5 (2018) 1–11.
80. REYNOLDS, A. *et al.* - The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. **Sleep Medicine Reviews**. 34:1 (2017) 3–9.
81. RÁCZ, B. *et al.* - Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. **Physiological Research**. 67:1 (2018) 409–420.
82. LI, Y. *et al.* - The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. **Frontiers in Psychiatry**. 9:1 (2018) 1–11.
83. PARKAR, S.; KALSBECK, A.; CHEESEMAN, J. - Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. **Microorganisms**. 7:41 (2019) 1–21.
84. GAO, T. *et al.* - Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. **Journal of Pineal Research**. 67:1 (2019) 1–16.
85. PINTO, A. - Prevenir. **Ansiedade, Insónia, Cansaço**. (2019). 64–68.
86. TOTH, L. A.; KREUGER, J. M. - Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. **Infection and Immunity**. ISSN 00199567. 56:7 (1988) 1785–1791. doi: 10.1128/iai.56.7.1785-1791.1988.
87. KRUEGER, J.; OPP, M. - Sleep and Microbes. **Rev Neurobiology**. 131:1 (2017) 207–225.
88. ANDERSON, J. *et al.* - A preliminary examination of gut microbiota, sleep, and cognitive flexibility in healthy older adults. **Sleep Medicine**. 38:1 (2017) 104–107.
89. LIU, B. *et al.* - Gut Microbiota as a Subjective Measurement for Auxiliary Diagnosis of Insomnia Disorder. **Frontiers in Microbiology**. 10:1 (2019) 1–12.
90. HUANGFU, Y. *et al.* - Effects of acupuncture in treating insomnia due to spleen-stomach disharmony syndrome and its influence on intestinal microbiome. **Journal of Integrative Medicine**. 17:3 (2019) 1–15.