



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sofia Lopes Cardoso

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

Relatório de Estágio Curricular

Sofia Lopes Cardoso

**Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de
Gaia**

maio a agosto de 2022

University Hospital Center Sestre Milosrdnice

fevereiro a abril de 2022

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Marta Sofia Freitas Diogo

Monitor Farmácia hospitalar: MPharm. Martina Kranjec Šakić

Outubro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 1 de outubro de 2022

Sofia Lopes Cardoso

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à casa que me acolheu durante 5 anos, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e a todos os professores que contribuíram para a minha formação, em especial ao meu orientador da UC Estágio, Professor Doutor Paulo Lobão.

Em segundo lugar, enaltecer a minha família, particularmente os meus pais e irmãos, que fizeram com que eu tivesse o melhor percurso académico, por me apoiarem incondicionalmente e acreditarem sempre em mim.

De seguida, agradeço a toda a equipa acolhedora do University Hospital Center Sestre Milosrdnice, onde realizei o meu estágio curricular ao abrigo do programa ERASMUS+, pela oportunidade e por toda a ajuda e conhecimento que me transmitiram. Um obrigada a todas as pessoas que conheci nesta que foi uma das melhores experiências da minha vida, sobretudo à amiga que conheci na faculdade e que embarcou comigo nesta aventura, Jéssica.

Agradeço de igual forma à Dra. Rita Sá Pereira por me ter aceitado, principalmente à minha orientadora, Dra. Marta Diogo, por ter ativamente auxiliado o meu estágio de forma a potenciar o meu desenvolvimento e aprendizagem. A todos os farmacêuticos, técnicos e auxiliares da Farmácia da Liga de Vila Nova de Gaia, o meu mais sincero obrigada, pela disponibilidade e carinho que sempre tiveram comigo.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os meus amigos, aqueles que conheci na faculdade e aqueles que caminham comigo desde o princípio. Sem vocês nada disto seria possível.

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas culmina com a componente de estágio curricular. Primeiramente realizada ao abrigo do programa ERASMUS+ no University Hospital Center Sestre Milosrdnice, de fevereiro a abril e, de seguida, na Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia, de maio a agosto.

O presente relatório encontra-se dividido, essencialmente, em duas partes. A primeira compreende a contextualização dos locais onde decorreram os estágios e a breve explicação das tarefas realizadas habitualmente. Além disso, está presente a descrição de diversas atividades que se destacaram no seguimento do estágio e necessitaram de uma pesquisa científica adicional. Dado que os estágios foram divididos entre dois países, as suas componentes estarão descritas ao longo do documento em línguas distintas. A componente de estágio no hospital, que ocorreu na Croácia, está descrita na língua inglesa, enquanto a componente de estágio de farmácia comunitária em língua portuguesa.

A segunda parte do documento consiste em dois temas de desenvolvimento de interesse atual desenvolvidos durante o estágio em farmácia comunitária. O primeiro aborda uma doença pertinente na área da dermatologia, designada por hiperidrose, as suas características, bem como opções de tratamento não farmacológico e farmacológico, destacando o papel da oxibutinina nesta patologia. O segundo tema de desenvolvimento discute a utilização de canabinoides na terapêutica, particularmente a sua pertinência no que toca aos efeitos sentidos por doentes com cancro.

Índice geral

Declaração de Integridade	III
Agradecimentos	IV
Resumo	V
Índices de tabelas	VIII
Índices de anexos	VIII
Lista de abreviaturas	IX
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades e sua explicação.....	2
3. Atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1 - Difenidramina para uso animal: posologia e efeitos adversos	4
3.2. Atividade 2 - Preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5%.....	5
3.3. Atividade 3 - Aconselhamento farmacêutico na prevenção e tratamento da alergia solar.....	7
SECTION B – Hospital pharmacy	10
1. Contextualization of the curricular internship.....	10
2. Timeline of activities and their explanation.....	11
3. Developed activities	12
3.1. Activity 1 - Reserved Antimicrobial drugs	12
3.2. Activity 2 - Galenical and magistral preparations.....	14
3.2.1. Sterile Tetracaine Eye Drops	14
3.2.2. Flecainide 25 mg divided powders	14
3.2.3. Zinc acetate (with 25 mg of elemental zinc) divided powders	15
3.2.4. Oseltamivir 24 mg divided powders	15
3.2.5. Erythromycin 6,5 mg divided powders	16
3.3. Activity 3 - Clinical case	16
3.4. Activity 4 - Visit to University Hospital Center Zagreb	18
PARTE 2. Temas de desenvolvimento.....	19
Tema de desenvolvimento 1 - A hiperidrose e o papel da oxibutinina no seu tratamento	19
1. Introdução	19
2. A hiperidrose	20
3. Anatomia e fisiopatologia.....	20
4. Etiologia.....	21
5. Abordagem de tratamento	22
5.1. Tratamento tópico.....	23

5.2. Tratamento farmacológico	24
5.2.1. Oxibutinina	24
5.2.1.1. Eficácia da oxibutinina	25
5.2.1.2. Segurança e tolerabilidade da oxibutinina.....	25
5.3. Outras opções de tratamento.....	26
6. Conclusão.....	27
Tema de desenvolvimento 2 - O recurso a canabinoides no tratamento de doentes com cancro	28
1. Introdução	28
2. A planta de cânabis.....	28
3. Sistema endocanabinoide	29
3.1. Recetores canabinoides.....	29
3.2. Endocanabinoides.....	30
4. Fitocanabinoides.....	30
5. Canabinoides sintéticos	31
6.Canábis medicinal em Portugal	32
6.1. Regulamentação	32
6.2. Indicações terapêuticas	32
7. Aplicação de canabinoides em doentes com cancro	33
7.1. Profilaxia da náusea e vômito severos associados aos citostáticos	33
7.1.1. Efeito antiemético: Estudos de eficácia e segurança	33
7.1.2. Efeito antiemético: Mecanismo de ação.....	34
7.2. Dor crónica associada aos citoestáticos	35
7.2.1. Efeito analgésico e anti-inflamatório: Estudos de eficácia e segurança	35
7.2.2. Efeito analgésico e anti-inflamatório: Mecanismo de ação	36
7.3. Ação estimulante do apetite	36
7.3.1. Efeito estimulante do apetite: Estudos de eficácia e segurança	37
7.3.2. Efeito estimulante do apetite: Mecanismo de ação	37
8. Principais limitações e futuro	38
9. Conclusão.....	39
Conclusão global.....	41
Bibliografia	42
Anexos	55

Índices de tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na FL.....	2
Table 2 - Schedule of activities developed during the curricular internship in the hospital pharmacy.	11
Table 3 - Treatment prescribed to the patient during hospitalization.....	16

Índices de anexos

Anexo 1 - Formações externas assistidas, tanto presenciais como online, ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária.....	55
Anexo 2 - Ficha de Preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5%.....	56
Anexo 3 - Proposta de publicação nas redes sociais da FL, realizada no decorrer da atividade “Aconselhamento farmacêutico na prevenção e tratamento da alergia solar”	59
Annex 4 - Calculations of Sterile Tetracaine Eye Drops.....	60
Annex 5 - Calculations of Flecainide 25 mg.....	60
Annex 6 - Calculations of zinc acetate (with 25 mg of elemental zinc)	60
Annex 7 - Calculations of Oseltamivir 24 mg.....	61
Annex 8 - Calculations of Erythromycin 6,5 mg.....	61
Annex 9 - Laboratory results obtained during the period of hospitalization.....	61
Anexo 10 - Panfleto utilizado como meio de divulgação da doença hiperidrose na FL.....	62
Anexo 11 - Formação interna à equipa da Farmácia da Liga intitulada por “O recurso a canabinoides no tratamento de doentes com cancro”.	63
Anexo 12 - Tabela síntese dos medicamentos à base de canabinoides em Portugal.....	69

Lista de abreviaturas

ACH	- Cloreto de Alumínio Hexahidratado
ACh	- Acetilcolina
ACM	- Autorização de Colocação no Mercado
AEA	- N-araquidoniletanolamina ou anandamida
AIM	- Autorização de Introdução no Mercado
AINES	- Anti-inflamatórios Não Esteroides
ATC	- Anatomical Therapeutic Chemical
CBD	- Canabidiol
CBDA	- Ácido Canabidiólico
CBN	- Canabinol
CCK	- Colecistoquinina
CL	- Células de Langerhans
CS	- Canabinoides Sintéticos
CYP450	- Citocromo P450
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECS	- Sistema Endocanabinoide
EPL	- Erupção Polimorfa à Luz
FAAH	- Amida Hidrolase de Ácidos Gordos
FDA	- Food and Drug Administration
FF	- Forma Farmacêutica
FGP	- Formulário Galénico Português
FL	- Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia
GLP	- Good Laboratory Practice
GMP	- Good Manufacturing Practice
HIS	- Hospital Information System
HP	- Hiperidrose Primária
HPh	- Hospital Pharmacy
INFARMED	- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MAGL	- Monoacilglicerol Lipase
MD	- Manipulated Drugs
MM	- Medicamento Manipulado
NHI	- National Health Insurance
OTC	- Over-the-Counter
PL	- <i>Polypodium leucotomos</i>
PVP	- Preço de Venda ao Público

QV - Qualidade de Vida
ROS - Espécies Reativas de Oxigênio
SA - Substância Ativa
SNA - Sistema Nervoso Autônomo
SNC - Sistema Nervoso Central
THCA - Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinólico
TRPV1 - Recetor vanilóide 1
UC - Unidade Curricular
UHC SM - University Hospital Center Sestre Milosrdnice
UV - Ultravioleta
WD - Wilson's Disease
2-AG - 2-araquidonil-glicerol
 Δ^8 -THC - Δ^8 -tetrahydrocannabinol
 Δ^9 -THC - Δ^9 -tetrahydrocannabinol

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

A UC Estágio, na componente de farmácia comunitária, realizada na Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia (FL), decorreu no período de nove de maio a nove de agosto de 2022.

A equipa de recursos humanos da FL sob a direção técnica da Dr.^a Ana Rita Miranda, inclui: 3 farmacêuticas substitutas, 13 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e 9 colaboradores distribuídos pelas áreas de apoio ao cliente, gestão de encomendas e aprovisionamento, organização e reposição de lineares e armazém e limpeza.

A FL está localizada no centro da cidade de Vila Nova de Gaia (na rua do Marquês Sá da Bandeira, número 344) e partilha as suas instalações com a Clínica da Liga, com a Clínica de Estética e Medicina Integrativa da Liga e com a Ótica da Liga. Na área envolvente existem diferentes estabelecimentos comerciais, residências, escolas e hospitais, bem como uma rede viária e de transportes públicos que facilitam o acesso à farmácia.

Para além da manipulação de medicamentos, em laboratório especializado, a farmácia oferece um conjunto de serviços que refletem a preocupação com o utente, como por exemplo, o *pick-up* de encomendas, o serviço *farmadrive* e a loja *online*.

A FL possui também um sistema dispensador de senhas e máquinas de contagem de dinheiro automático e ainda dois robôs de grande dimensão, com vista a organização e rápida dispensa dos produtos farmacêuticos. Esta evolução tecnológica, bem como a formação contínua dos profissionais que integram a equipa, proporciona uma melhoria no atendimento, já que assegura o foco no aconselhamento cuidado e personalizado do utente. Deste modo, garante-se um aumento da produtividade e da qualidade dos serviços prestados.

A farmácia, que é frequentada por uma ampla diversidade de utentes, disponibiliza dois gabinetes: um destinado a aconselhamento nutricional e à prestação de serviços farmacêuticos, nomeadamente, a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos (pressão arterial, glicemia, colesterol e triglicerídeos) e parâmetros antropométricos (peso e altura); e um segundo gabinete destinado ao aconselhamento especializado em dermocosmética, uma vez que é uma área de atuação muito solicitada pelos utentes da farmácia.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Durante o período de estágio curricular em farmácia comunitária, houve oportunidade de integrar as diferentes tarefas das várias áreas que constituem a atividade farmacêutica. As tarefas realizadas apresentam-se, de forma cronológica, na Tabela 1.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na FL.

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	MAIO	JUNHO	JULHO	AGOSTO
Armazenamento e reposição de <i>stocks</i>				
Receção e verificação de encomendas				
Controlo de prazos de validade				
Gestão de devoluções				
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				
Aconselhamento e dispensa de outros produtos				
Preparação de um medicamento manipulado				
Dispensa supervisionada de medicamentos				
Dispensa autónoma de medicamentos				
Formações				
Projeto 1				
Projeto 2				

Nas primeiras semanas, o estágio decorreu essencialmente em *backoffice*, onde ocorrem inúmeras atividades essenciais para o bom funcionamento da farmácia. Entre elas, destacam-se, a receção e conferência de encomendas, a etiquetagem de produtos e devoluções, a gestão de reservas e *stocks* e o aprovisionamento e armazenamento dos produtos. As tarefas desempenhadas permitiram o conhecimento da localização dos diversos produtos disponíveis para venda na farmácia, bem como uma familiarização das diversas opções terapêuticas atualmente disponíveis no mercado.

A realização de encomendas aos armazenistas obedece a um correto processo de gestão de *stocks*. Por um lado, há produtos e medicamentos que pelo elevado volume de vendas são encomendados mensalmente ou de forma periódica, diretamente aos laboratórios, o que permite ter, com frequência, um grande leque de produtos em campanha. Por outro lado, é também feita diariamente, através do software utilizado na farmácia (SIFARMA®), a encomenda de

medicamentos e outros produtos que estejam em falta, de forma a garantir uma adequada gestão de necessidades.

No período inicial do estágio, a atividade mais realizada foi a receção de encomendas que se manteve ao longo de todo o estágio, principalmente quando havia um grande volume de encomendas por rececionar. Este processo integra a separação imediata dos medicamentos frios e medicamentos psicotrópicos, a confirmação dos parâmetros da fatura (preços e referências dos produtos), a verificação da quantidade dos produtos recebidos, a determinação de margens de lucro no caso de medicamentos sem PVP pré-estabelecido pelo INFARMED e, por fim, a separação das reservas realizadas antecipadamente.

Todos os meses é feito o controlo dos prazos de validade de forma manual e a partir de uma listagem obtida informaticamente. Desta forma, os produtos a expirar têm prioridade na venda, pelo que se colocam evidenciados na farmácia, através de campanhas ou promoções. Embora não seja obrigatório, estes produtos podem também ser devolvidos ao laboratório, quando não se prevê ser possível o seu escoamento. Nestes casos, é permitido o retorno do seu valor. Há ainda outros motivos para a devolução de medicamentos, tais como, falhas nas encomendas, formas farmacêuticas (FF), *blisters* ou embalagens danificadas e quando há suspensão de comercialização pelo INFARMED e recolhas voluntárias de lotes pelo detentor da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Depois desta primeira etapa, a atividade de estágio passou a ser o atendimento ao público. Este processo decorreu em três fases distintas: primeiro observando a ação de vários farmacêuticos, depois sob a supervisão da orientadora, e, finalmente (ocupando a maior parte do tempo do estágio curricular), fazendo, de forma autónoma a dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos. De salientar que durante o período de supervisão houve a oportunidade de compreender melhor a dinâmica do atendimento quer no que concerne à adaptação com o SIFARMA® e ao sistema informático específico, quer pelas estratégias de aconselhamento e gestão de processos logísticos, como por exemplo, a dispensa de receitas manuais, de receitas de estupefacientes e psicotrópicos, as compartições por regimes especiais e a aplicação de campanhas promocionais.

Ao longo do presente relatório descrevem-se algumas das intervenções farmacêuticas realizadas durante o período de estágio, particularmente, a exploração de dois temas de desenvolvimento científico com relevância para o estágio curricular. Além disso, ainda durante este período foi possível frequentar diversas formações externas, presenciais e *online*, que contribuíram para a aquisição de competências e conhecimentos essenciais para a formação e diferenciação de um farmacêutico (Anexo 1).

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Difenidramina para uso animal: posologia e efeitos adversos

Contextualização: No início do estágio surgiu a necessidade de dispensar difenidramina, para o animal de estimação (um cão) de um utente, que iria realizar uma viagem de automóvel prolongada. Esta substância seria, neste caso, usada para prevenir o enjoo do movimento. O utente mencionou que anteriormente já tinha administrado o medicamento ao animal por indicação médica. No entanto, não estava seguro acerca da dosagem que deveria agora aplicar, uma vez que o peso do animal poderia ter-se alterado.

Desenvolvimento/intervenção: Na medicina humana e veterinária, a difenidramina é amplamente utilizada devido aos seus efeitos anti-histamínicos, mas também no tratamento de outros distúrbios.¹ Este anti-histamínico de primeira geração é lipofílico e provoca efeitos como a sedação devido à sua atividade colinérgica e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.² Apesar de não ser aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para cães, está indicada no alívio sintomático do prurido alérgico e ainda como tratamento e prevenção do enjoo do movimento em pequenos animais.^{1,3} É o princípio ativo em vários produtos OTC para a insónia, como é o caso do Nytol®.²

O enjoo do movimento, ou cinetose, é gerado a partir do sistema vestibular.^{4,5} O vômito causado pela cinetose envolve recetores M₁ (colinérgicos) e H₁ (histaminérgicos) e o tratamento deve antagonizar ambos os recetores. A difenidramina atua apenas pela inibição competitiva da histamina nos recetores H₁ do centro do vômito.⁵

Os regimes de dose são empíricos ou extrapolados do uso humano.³ A dose terapêutica recomendada de difenidramina em cães é de 2 a 4 mg/kg de peso corporal a cada 8h por via oral na prevenção do enjoo do movimento.¹ Para um cão de 10 kg, isso equivaleria a 20 a 40 mg de difenidramina, ou seja, meio comprimido de 50 mg. Recomenda-se a administração deste fármaco cerca de 30 minutos antes da viagem, sendo que os efeitos duram de 3 a 6 horas. Há estudos que demonstram que a margem de segurança é relativamente estreita dentro deste grupo de anti-histamínicos, com efeitos adversos ocorrendo em menos de 1 mg/kg acima das doses terapêuticas. No entanto, outros verificaram que doses orais de 1, 3 ou 10 mg/kg de peso corporal foram relatadas como não tendo efeito sobre a frequência cardíaca, pressão arterial média ou eletrocardiograma em cães saudáveis.²

Devido à sua atividade anticolinérgica, os anti-histamínicos devem ser administrados com precaução, principalmente se o animal apresenta glaucoma de ângulo fechado, hipertrofia prostática, obstrução piloroduodenal ou do colo vesical e DPOC ou então quando há hipertireoidismo, doença cardiovascular ou hipertensão. Como efeitos secundários, pode ser observada depressão do SNC (letargia e sonolência), efeitos anticolinérgicos (xerostomia e retenção urinária) e efeitos gastrointestinais (diarreia, vômito e perda de apetite). Embora estes à

partida só aconteçam no caso de ocorrer uma sobredosagem do fármaco.^{1,6} No ato da dispensa foi comunicado ao utente o efeito secundário mais reportado: aumento da espuma e salivação na boca quando o comprimido não é engolido completamente.

Conclusão: A dispensa de difenidramina para uso animal constitui uma experiência de aprendizagem muito válida durante o período de estágio por várias razões. Em primeiro lugar, pelo facto de ter despoletado uma necessidade de pesquisa e investigação acerca desta substância, nomeadamente ao nível da posologia e dos seus efeitos adversos. Além disso, foi possível obter informações relevantes quanto aos cuidados a ter na administração de medicamentos em animais e de aferir a importância de uma dosagem adequada.

Por fim, perante esta situação tornou-se evidente a intervenção ativa do farmacêutico, enquanto agente de saúde, capaz de aconselhar diretamente os seus utentes, pois para além da dispensa de medicamentos, a sua ação requer uma necessidade permanente de atualização dos conhecimentos e medicamentos disponíveis no mercado.

3.2. Atividade 2 - Preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5%

Contextualização: Os medicamentos manipulados (MM) são preparados oficiais ou fórmulas magistrais, elaborados e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico. Quer a sua preparação ocorra em farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, exige-se um elevado padrão de qualidade (de acordo com o disposto na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho).⁷

Na FL o serviço de preparação de MM é assegurado por dois farmacêuticos e desenvolvido, na própria farmácia, que dispõe de um laboratório especializado e capacitado de acordo com as boas práticas e seguindo todos os requisitos legais. Estes produtos são preparados sempre que se regista no mercado a falta da FF pretendida com igual SA, quando há lacuna terapêutica na preparação industrial de medicamentos, e em situação de necessidade de adaptação de dosagens ou FF às carências terapêuticas de populações específicas, nomeadamente na geriatria, na pediatria e em veterinária.⁷

A preparação da solução tópica de minoxidil a 5% (ocorrida em oito de julho) foi feita de acordo com uma receita médica, na qual se especificava o doente a quem o medicamento se destina (fórmula magistral). O minoxidil é uma substância vasodilatadora periférica, que apresenta uma ação secundária de hipertricose e, por isso, é utilizada em formulações destinadas à aplicação no couro cabeludo, estimulando o crescimento capilar. Embora o mecanismo pelo qual o minoxidil produz efeito não se encontre ainda totalmente esclarecido, existem várias hipóteses sugestivas. Pensa-se que este permite a abertura dos canais de potássio, o que causa a hiperpolarização da membrana, resultando em vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo, que gera o aporte adequado de nutrientes e oxigénio aos folículos capilares. O minoxidil pode ainda atuar por estimulação da libertação de promotores de crescimento e fatores de crescimento

endoteliais vasculares na papila dérmica. Outra possibilidade é a sua intervenção no ciclo de crescimento do cabelo através do prolongamento da fase anagénica ou redução da fase telogénica. Assim sendo, esta solução é utilizada no tratamento da alopecia androgénica, da alopecia areata e como adjuvante no transplante de cabelo.^{8,9}

Desenvolvimento/intervenção: A preparação de MM obedece a várias etapas que têm início logo no momento do atendimento, aquando da receção da receita trazida pelo utente. Assim, perante a prescrição médica de um MM procede-se ao preenchimento de um impresso de pedido de um MM, ao qual se anexa a receita, onde constam data, nome do utente e respetivo contacto, nome(s) do(s) princípio ativo(s), respetiva(s) dosagem (ns), excipiente(s), FF e possíveis observações.

No laboratório efetua-se depois o estudo da prescrição para futura preparação do MM, através da consulta do Formulário Galénico Português (FGP). A segurança, eficácia e possíveis interações do medicamento devem ser asseguradas pelo médico, no ato da prescrição, e partilhadas pelo farmacêutico que o prepara. Durante a preparação do manipulado, o farmacêutico é responsável por assegurar a qualidade da preparação e adotar as boas práticas de fabrico.⁷

Assim, em primeiro lugar procedeu-se à atribuição do número de lote de acordo com a ordem de preparação e o ano, por exemplo lote 028/22, passando-se depois ao preenchimento da ficha de preparação de MM (Anexo 2), sob orientação farmacêutica.

De seguida, e tendo por base a gestão e rastreabilidade de matérias-primas procede-se ao registo de movimentos das mesmas na ficha de cada matéria-prima que será utilizada, atualizando as quantidades disponíveis no laboratório.¹⁰ Procede-se depois ao cálculo do PVP do MM em questão, conforme os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, considerando o preço das matérias-primas, do material de acondicionamento e dos honorários de manipulação e tendo por base um fator (F), cujo valor é alterado de forma periódica (acompanhando o crescimento do índice de preços ao consumidor e publicado pelo Instituto Nacional de Estatística).¹¹ Neste momento preparam-se os rótulos com toda a informação necessária e cumprindo o estipulado no enquadramento legal e validação do diretor técnico.

Na preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5% foi usada a técnica A.I.48. consultada no FGP 2001. Depois de examinado o estado de limpeza do material a utilizar e da bancada de trabalho, misturou-se, em matraz rolhado tarado, a água purificada, o propilenoglicol e o etanol a 96% (V/V). De seguida, a mistura foi aquecida em banho de água (não ultrapassando os 50 °C). Aos poucos, foi depois adicionado, o minoxidil, até à sua completa dissolução. A solução foi depois deixada a arrefecer lentamente e após o seu arrefecimento total, completou-se a massa em falta com etanol 96% (V/V). No final, usou-se um filtro de pregas para filtrar a solução que foi devidamente acondicionada num frasco de plástico redondo com vaporizador e rotulada.⁸

No momento da dispensa do MM, o farmacêutico deverá garantir que são fornecidas todas as informações relevantes ao utente, particularmente no que concerne à posologia/modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade.⁷

Conclusão: A Preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5% permitiu compreender que a atividade farmacêutica não se esgota no atendimento ao público, nem na dispensa de medicamentos. Com efeito, a preparação de MM constitui-se como um fator diferenciador da atividade do farmacêutico, quer pelos conhecimentos e saberes em manipulação de medicamentos, quer pelo elevado grau de responsabilidade associado a esta função. A possibilidade de, durante um período de estágio, se poder fazer este tipo de aplicação prática de conhecimentos é útil a vários níveis, pois permite a aplicação de competências científicas e técnicas, bem como o contacto com o enquadramento legal e a regulamentação associados à preparação de um MM nas farmácias de oficina.

3.3. Atividade 3 - Aconselhamento farmacêutico na prevenção e tratamento da alergia solar

Contextualização: Os utentes recorrem com frequência ao farmacêutico a fim de obterem esclarecimentos fiáveis acerca dos problemas com que se debatem. No verão esta procura tem, sobretudo a ver com a exposição prolongada ou inadequada ao sol e as alergias que daí advêm. Face ao pedido de ajuda por parte do utente compete ao farmacêutico, em primeiro lugar, obter algumas respostas que o possam elucidar relativamente à situação sobre a qual é chamado a intervir. Assim, questões como “Quanto tempo após a exposição ao sol os sintomas começaram?”, “Que tipo de sintomas experienciou?”, “Os sintomas tendem a piorar ou melhorar?”, “Já teve este tipo de sintomas antes?”, “Que medicamentos e suplementos toma regularmente?” podem ser úteis para o melhor aconselhamento por parte do farmacêutico.

Desenvolvimento/intervenção: As alergias solares expressam-se na sua maioria nos meses da primavera, sendo muitas vezes exacerbadas com o aumento da radiação ultravioleta (UV) durante o verão, já que as pessoas passam mais tempo ao ar livre e inevitavelmente expõem-se de forma mais prolongada ao sol.¹²

A alergia solar é o nome vulgarmente usado para a fotossensibilidade que ocorre em diversas dermatoses, sendo que a mais comum corresponde à Erupção Polimorfa à Luz (EPL).¹³ Com uma prevalência de mais de 20%, atinge principalmente mulheres jovens em climas temperados. Os sintomas manifestam-se através de lesões pruriginosas e não cicatriciais de morfologia distinta, nas zonas mais expostas e aparecem geralmente dentro de horas ou após dois a três dias da exposição a uma dose intensa de luz solar. Normalmente desaparecem sem necessidade de tratamento alguns dias depois se a exposição ao sol for evitada. A maioria dos indivíduos sofre de crises durante férias de verão, porque expõe áreas ao sol, que estão cobertas durante o inverno, como por exemplo, a parte superior do tórax, o pescoço e os braços.

Presumivelmente por causa da exposição solar diária e o desenvolvimento do processo natural e contínuo designado por “*hardening*”, o rosto e as mãos de indivíduos com EPL são tipicamente poupados.^{12,13}

Uma resistência à imunossupressão induzida pela radiação ultravioleta (fenômeno fisiológico em indivíduos saudáveis) e uma subsequente resposta de hipersensibilidade do tipo retardado a um fotoantigénio têm sido sugeridos como fatores-chave na doença. De igual forma, fatores genéticos parecem ter um papel preponderante na patogénese da EPL e, mais recentemente, foi descoberta uma ligação reversa para uma glutational-S-transferase alelo GSTP1 como a primeira associação genética em EPL, o que sustenta um potencial efeito na formação de ROS.¹⁴ O espectro de ação da banda de onda UV para indução de EPL é bastante amplo. A maioria dos indivíduos com EPL são sensíveis à UVA, mas as lesões podem ser induzidas somente por UVB, enquanto alguns indivíduos são sensíveis a ambas as bandas de onda. É por isso que é importante encontrar um creme solar de alta proteção que proteja de ambos os tipos de raios UV.¹³

A profilaxia é uma importante abordagem terapêutica e os casos leves respondem bem às medidas fotoprotetoras básicas, como limitar a exposição ao sol e evitá-la entre as 10h e as 16h; realizar uma exposição de forma gradual na primavera e no verão (*hardening*); aplicar protetor solar de largo espectro e com fator de proteção solar (FPS) 30, no mínimo; usar roupas de proteção e ficar à sombra, sempre que possível; aplicar loções hidratantes, para ajudar a aliviar a irritação causada pela pele seca e escamosa.¹⁵⁻¹⁷

Em algumas situações, podem ser necessários corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais, com o objetivo de reduzir a inflamação, aliviar o prurido e diminuir a duração da erupção. O tratamento adicional de EPL depende da gravidade da doença e do impacto do tratamento no estilo de vida. Como profilaxia, quando os indivíduos se deslocam para locais ensolarados durante férias de inverno ou em crises, pode ser utilizada prednisona 0.6-1.0 mg/kg durante 7 a 10 dias. Além disso, pode ser útil tomar suplementos alimentares algumas semanas antes e durante a exposição ao sol para ajudar gradualmente a pele a tornar-se menos sensível ao sol. A adição das folhas da planta de samambaia sul-americana *Polypodium leucotomos* (PL) mostra-se eficaz, uma vez que apresenta potentes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e resultados na redução significativa de reações cutâneas e sintomas subjetivos.^{18,19} O acréscimo de substâncias como o licopeno, beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* também se mostrou eficaz. Existe ainda uma inovadora abordagem que consiste na administração de análogos da vitamina D3, como o calcipotriol. O tratamento tópico com calcipotriol leva a uma diminuição dose-dependente no número e função das células de Langerhans (CL) epidérmicas. Este efeito do calcipotriol sobre CL é comparável ao observado com o potente corticosteroide furoato de mometasona.²⁰ Outro aspeto importante é a necessidade de fazer uma alimentação rica e variada, com o aporte adequado de vitamina C e E. Desta forma, a pele vai continuar a funcionar como uma barreira protetora, uma vez que ambas são antioxidantes e a vitamina C atua, ainda, na produção de colagénio.

Assim, as vitaminas vão combater os radicais livres, visto que estes aceleram o envelhecimento da pele, promovem a inflamação e possivelmente aumentam o risco de cancro.²¹

Conclusão: A atividade do farmacêutico como conselheiro é muito importante, sobretudo no que se refere às questões que possam prevenir problemas de saúde mais graves. Concretamente, nesta atividade do estágio foi possível este aconselhamento acerca dos efeitos da exposição ao sol e das alergias que muitas vezes daí surgem.

Assim, embora se saiba que o sol ajuda a reabastecer os níveis de vitamina D, melhora o humor e fortalece o sistema imunitário, a verdade é que há cuidados que não podem ser esquecidos, pois os raios UV podem ter consequências nocivas para a pele. Desta forma, o farmacêutico intervém duplamente: quer como agente formador e preventivo da situação, quer como profissional capaz de aconselhar os produtos mais adequados para dar resposta ao problema apresentado. Para isso foi criada uma proposta de publicação nas redes sociais da FL (Anexo 3) para informar os utentes sobre esta temática, nomeadamente acerca da sua prevenção e tratamento.

SECTION B – Hospital pharmacy

1. Contextualization of the curricular internship

The internship took place at University Hospital Center Sestre Milosrdnice (UHC SM) which is one of several teaching bases of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of University of Zagreb. The practical part was performed at the hospital's pharmacy with the duration of three months (from February 2nd to April 27th of 2022). The internship was supervised by masters of pharmacy.

UHC SM, one of the oldest and largest hospitals in Southern Europe, is located in Zagreb, Croatia and it has 1149 available patient beds. Founded in 1846 by Juraj Haulik (the archbishop of Zagreb) UHC SM is divided into three locations. The internship took place in the main part in Vinogradska street, but there are two other clinics. The UHC SM has a total of 3743 employees and it supports the teaching process of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry and other teaching institutions.

UHC SM's Hospital Pharmacy (HP) has a total of 24 employees: 8 pharmacists and 16 pharmacy technicians, including 2 interns. One pharmacist is a specialist in Pharmaceutical Technology, three are specialists in Clinical Pharmacy and two of them are attending specialization in Clinical Pharmacy. At UHC SM, the HP aims to provide a regular flow of medicines, medical and laboratory products, enteral and parenteral preparations, diagnostic tests and reagents. On a daily basis, HP produces galenical and magistral preparations in accordance with GMP. Also, hospital pharmacists are available to provide information about drugs such as availability on the market, price, indications, doses and interval of dosing, side effects and interactions.

Although Croatia's faculties teach and prepare clinical pharmacists, clinical pharmacy in Croatia is still evolving. The concept of pharmaceutical assistance is very present and is being accepted by physicians and other medicinal staff. Pharmacists can approach hospitalized patients and conduct individual pharmacotherapeutic follow-ups to reduce prescription errors, increase patient safety and rational use of drugs.

Croatia is an European country with about 3,8 million inhabitants, whose healthcare is financed by national health insurance (NHI) – Health Insurance in the Republic of Croatia (HIRC), founded in 1993. The NHI is mandatory and it is based on principles of reciprocity, solidarity and equality. It means that NHI is financed by every working citizen of Croatia, according to their economic capacity while, on the other hand, retired citizens, children and the unemployed have free healthcare. Although most of the healthcare services are covered by a percentage of the salary, citizens have to pay for some of the services and medicines. Private health insurances are also available but are not integrated in the NHI and are completely voluntary.

2. Timeline of activities and their explanation

Table 2 - Schedule of activities developed during the curricular internship in the hospital pharmacy.

DEVELOPED ACTIVITIES	FEBRUARY	MARCH	APRIL
Departmental medicine dispensing			
Storage of medicines			
Galenical and magistral preparations			
Control of expiration dates			
Dispensation and control of antimicrobial drugs			
Clinical cases			

Departmental medicine dispensing is basically replacing drug stock on the ward. Larger request forms are usually electronically sent to HP weekly. During the week, the wards send the HP ‘urgent request forms’ that consist of the drugs which are lacking in the ward’s stock and are needed. First of all, a request form is printed out and checked by the pharmacists or pharmacy technicians. If there are any doubts about the request form, the ward is contacted. After the form is verified, the drugs are prepared, serialized (QR code of the drug is scanned for verification in the European drug database which prevents fraud or falsification and also makes it possible to track the medication) and stored in boxes. Medicines that require special storage conditions, such as thermolabile drugs, are stored in the refrigerator.

At the HP, medicines and pharmaceutical products arrive through legal distributors. After verification upon delivery, all products are entered into the Hospital Information System (HIS). After this, the medicines are organized according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (each HP chooses how to sort the drugs). The active substances are divided into different groups according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological and chemical properties. Medicines are divided in groups and five different levels. Antineoplastic drugs are separated from other drugs, on an individual and closed shelf. Eye drops, creams and ointments and antimicrobials aren’t included in ATC classification.

At the HP, preparation of manipulated drugs (MD) takes place every day. MD are a safe option when the pharmaceutical industry doesn’t have an adequate drug form for the patient's profile (usually paediatric patients). In this way, MD are prepared according to the GMP and GLP, as an individualized and targeted response. Divided powders or syrups are examples of such preparations.

The expiration dates of the drugs and other medicinal products are verified twice a year. When medication expires within six months, it's required to mark it so that it is visible and dispensed before the drugs with a longer expiration date. Once the drug expires, it is put into an expired drugs box and afterwards given for disposal. Antineoplastic drugs and narcotics are dispensed in a different way than 'usual' drugs. Before disposal, antineoplastic drugs are placed inside special bags while narcotics are recorded in narcotic books.

When a physician wants to prescribe a reserved antimicrobial drug to a patient, a request form has to be filled for its dispensing in HP. After the form is accepted by the clinical pharmacologist, it is once more verified by the hospital pharmacist (antibiogram, hypersensitivity and dose) before dispensing. The most common intervention is dosing, as it is often necessary to adjust it according to the patient's renal clearance. Sometimes, physicians prescribe penicillin antibiotics in spite of the noted hypersensitivity to penicillin and, in those cases, hospital pharmacists contact the prescribing physician and communicate this fact.

Since clinical pharmacy in Croatia is at the beginning of integration in hospital healthcare and there has been a delay in integration in UHC SM healthcare because of the SARS-COV2 pandemic, it was only possible to assess information of the clinical cases from HIS and/or via telephone contact. Analysis of clinical cases is usually done by the patient's bed, talking to the patient or medical staff and looking at the relevant medical history. The goal is to obtain the information about previous and current drug therapy, patient's complaints (like side effects and efficacy of drugs), life habits, adherence and laboratory parameters.

3. Developed activities

3.1. Activity 1 - Reserved Antimicrobial drugs

Every healthcare system in the world is concerned about the growth of microbial resistance to antimicrobials. Bacteria are quickly becoming resistant to new antibiotics, so those working in healthcare have developed a lot of ways of controlling the dispensing of antibiotics (Antimicrobial Stewardship Concept). Reserved antimicrobials are antimicrobial drugs that need supervision and, in the UHC SM, pharmacists in cooperation with the hospital's clinical pharmacologist and/or infectologist have introduced antimicrobial dispensing through a paper request form. The list of reserved antimicrobials is essentially defined by NHI, but it can be, and it is modified by UHC SM's Drug committee.

When physicians want to prescribe reserved antimicrobial drugs to a patient, they need to fill a request form that has the patient's personal information like name, date of birth, gender, weight, hypersensitivity to drugs, laboratory tests (liver function, kidney function, inflammatory parameters), type of infection, antibiogram (if possible), requested antimicrobial dose and interval. The form has to be signed by a prescribing physician, clinical pharmacologist and, if

unavailable, microbiologist. If approved, the antimicrobial drug is dispensed by the hospital pharmacist after verifying the dose, antibiogram and hypersensitivity to drugs. The most frequent intervention of the hospital's pharmacist is dose adjustment according to creatinine clearance. The reserved antibiotics are dispensed in an amount that covers five days of therapy so efficacy can be proven.

Example of a reservation antibiotic request

B.C., a 69-year-old male patient with a diagnosis of decubitus ulcer infection. Laboratory parameters included serum creatinine 116 $\mu\text{mol/L}$ (64-104 $\mu\text{mol/L}$), urea 23.6 mg/dL (5 to 20 mg/dl), AST 103 U/L (15-40 U/L), ALT 45 U/L (10-40 U/L).²²⁻²⁴

Prescribing physician requested an empirical antimicrobial therapy of 4,5 g of piperacillin/tazobactam *i.v.* every 12 hours and 500 mg of vancomycin *i.v.* every 12 hours, for 5 days.

Profile of antimicrobial susceptibility (deep wound swab sample):

Proteus mirabilis: ampicillin, amoxicillin /clavulanic acid, ceftriaxone, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin – S; cefuroxime – I (intermediate)

Enterococcus species: ampicillin, amoxicillin /clavulanic acid – S; cefuroxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, sulfamethoxazole/trimethoprim – R (resistant).

Escherichia coli: ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin – S; cefuroxime – I (intermediate).

Clinical pharmacists' intervention(s) and explanation:

Piperacillin/tazobactam in combination with vancomycin is an empirical therapy for decubitus ulcer severe infection and it was prescribed to the patient before antibiogram results. Although the antibiogram showed bacterial susceptibility to first line antibiotics, de-escalation was not performed. After the clinical pharmacists' consultation with the microbiologist having in mind the results of the antibiogram, empirical therapy was discontinued. Amoxicillin + clavulanic acid was prescribed since all bacteria were sensitive to this antibiotic. As for the mode of administration, therapy can be started intravenously and continued orally. In addition, to minimize potential gastrointestinal intolerance and optimize absorption, 875/125 mg film-coated tablets should be taken at the start of meals. The duration of therapy should be tailored to individual clinical circumstances. Most patients with infection limited to skin and soft tissue respond to 1 to 2 weeks of therapy.²⁵⁻²⁷

3.2. Activity 2 - Galenical and magistral preparations

3.2.1. Sterile Tetracaine Eye Drops

The department of ophthalmology requested tetracaine eye drops. These topical anaesthetic drops are routinely used prior to diagnostic examination of corneal abrasions and generally provide immediate pain relief in postoperative.²⁸

For the preparation of a 0.5% tetracaine solution, sodium chloride was added to tetracaine for isotonization in water for injection as a solvent. Through the calculation of the formula (Annex 4), the required mass of sodium chloride was 2,46 g.

The first step was to weigh the sodium chloride into a small laboratory beaker and weigh the tetracaine in an amount of 1.5 g in a larger beaker. Then, sodium chloride was added to the tetracaine in a larger beaker and, in order to reduce losses, the beaker with sodium chloride was quantitatively washed with water for injections to 300 g total. For the purpose of guarantee the sterility of the preparation, the previously prepared solution was divided into 10 ml sterile plastic bottles suitable for eye drops in the *laminar flow* cabinet. When handling the preparation in the *laminar flow* cabinet, it is mandatory to take certain additional precautions, such as using sterile gloves and cleaning surfaces and all material used with sterile ethanol/isopropanol 70% vol/30% vol. Lastly, the solution was filtered through a microbiological filter with a pore size of 0,2 µm into each sterile plastic bottle. One of them was sent to the laboratory to perform microbiological tests and ensure sterility.

3.2.2. Flecainide 25 mg divided powders

Flecainide, a class IC antiarrhythmic agent, is indicated for ventricular and supraventricular arrhythmias in paediatric patients without structural heart disease. Flecainide acts on the fast-entry Na⁺ ion channel, which leads to prolonged depolarization and increased refractoriness. It also works by inhibiting rapid delayed rectifier (IKr) channels and blocking the opening of the ryanodine receptor, resulting in prolonging action potential duration, and reducing calcium release, respectively.²⁹⁻³¹ For a child the following dosage was approved: 50 mg of flecainide twice daily (30 doses in total) and later 25 mg twice daily (60 doses).

In HP, only flecainide 100 mg non-coated tablets are available. While the 50 mg dose is easily obtained by breaking the tablet in half using the indent, the dose of 25 mg can't be treated in the same way and must be prepared *ex tempore*. It is important to note that it should always be checked in the summary of drug characteristics whether there is a possibility of dividing the tablet in half *via* indent. The total amount of flecainide that needs to be weighed is 1500 mg (as shown in Annex 5), which corresponds to fifteen tablets of flecainide 100 mg. The excipient used was lactose because it is neutral, doesn't interfere with the active substance and adds volume to the preparation to facilitate its handling. Each powder has to weigh 0,2 g in total, which corresponds

to flecainide + lactose, so for sixty powders it is necessary to weigh 12 g. Six portions of the flecainide + lactose mixture are weighed, each with 2g. Then each portion is divided *pro oculi* to plastic cards, by visually comparing the batches so that they have approximately the same size and height. Finally, the powder is placed in paper capsules and, subsequently, packed in a properly labelled paper bag, indicating the name of the drug, pharmaceutical form, dose, number of doses, date of preparation and expiration date. For dry preparations such as divided powders, the expiration date is one month from the date of preparation.³²

Note: According to the Croatian pharmaceutical regulations for the production of divided powders, if the powder weighs less than 0,3 g, it should be filled with an excipient up to that mass. Since lactose is currently the only excipient applied for divided powders in the hospital pharmacy, it was decided to fill each powder up to 0,2 g in order to minimize the impact of lactose intolerance in newborns and children.

3.2.3. Zinc acetate (with 25 mg of elemental zinc) divided powders

Zinc acetate has been approved by the US FDA for maintenance therapy of children with Wilson's disease (WD). WD is a hereditary disorder of copper metabolism, producing abnormally high levels of non-ceruloplasmin-bound copper, the determinant of the pathogenic process causing brain and hepatic damage and dysfunction.³³ This MD is requested by paediatrics and the recommended dose for a 7-year-old child is 25 mg of elemental zinc, three times a day, as it says in the physician's prescription.³⁴

200 capsules with 25 mg elemental zinc were made in a capsule maker from zinc acetate dihydrate. As explained in Annex 6, for 100 capsules, 8,39 g of zinc acetate dihydrate is weighed in a plastic mortar, lactose up to 31,50 g is added and mixed with a pestle (this mass corresponds to volume, 0,37ml, of the drug + excipient mixture that needs to fill the capsule body).

3.2.4. Oseltamivir 24 mg divided powders

Oseltamivir is an antiviral drug requested by the Department of Paediatrics. It is approved for the prevention and treatment of influenza A and B infections in children 14 days old and older.^{35,36}

The physician prescribed 6 divided powders of oseltamivir 24 mg. In the HP, capsules of oseltamivir 30 mg are available, and it is mandatory to use complete tablets for the preparation. Thus, instead of preparing 6 powders, 10 powders with 24 mg of oseltamivir each were prepared. So, for this preparation, 240 mg of the drug were needed, which corresponds to 8 capsules, as shown in Annex 7. The contents of eight capsules of oseltamivir 30 mg are emptied into a plastic mortar and weigh 0,54 g. As each powder (drug + excipient) must weigh 0,2 g (total 2 g for 10 powders), it is necessary to add an excipient. The lactose was added until it reached 2 g and mixed

with the oseltamivir powder. The mass was divided *pro oculi* on plastic cards, placed in paper capsules and then capsules were put in a paper bag properly labelled.

3.2.5. Erythromycin 6,5 mg divided powders

This antibiotic preparation was required by the Department of Paediatrics and shows an example of the interaction between the hospital pharmacist and the prescribing physician.

The physician prescribed erythromycin powder in a 6,5 mg dose. Erythromycin 250 mg capsules are available in the HP. Since the total amount of the used drug cannot be divided into a round number of powders, another solution must be found. With physicians' consent, erythromycin 6,25 mg were made. Using one capsule of 250 mg of erythromycin, it was possible to divide the powder into 40 parts with 6,25 mg of erythromycin each, as shown in Annex 8.

3.3. Activity 3 - Clinical case

B.M. is a male who is 56 years old. The patient was hospitalized with complications after cardia adenocarcinoma surgery. Previously, he had malignant neoplasm of cardia, internal haemorrhoids and chronic gastritis. He usually consumes 1 to 2 beers per week and is a non-smoker. The patient adhered to therapy and was taking tablets of pantoprazole 40 mg for chronic gastritis and diazepam 2 mg for insomnia if necessary, and he never reported adverse effects.

The patient was submitted to a surgery where the complete stomach (radical gastrectomy) was removed and the oesophagus was connected to the intestine. It's a very difficult operation and the survival rate is low. The patient had many infections so he went through a lot of antibiotics types. During hospitalization, the doctor prescribed the drugs listed below:

Table 3 - Treatment prescribed to the patient during hospitalization.

DRUG	DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION	COMMENT
furosemide	250 mg <i>i.v.</i>	reduce extra fluid in the body (edema)
dexmedetomidine	100 ug <i>i.v.</i>	sedation and analgesia during mechanical ventilation
fentanyl	0.5 mg <i>i.v.</i>	
midazolam	15 mg <i>i.v.</i>	
piperacillin/tazobactam	4 g + 0.5 g <i>i.v.</i>	introduced empirically for the treatment of urinary tract infections (UTI)
caspofungin	70 mg <i>i.v.</i>	invasive fungal infections
sulfamethoxazole/trimethoprim	400 mg + 80 mg <i>i.v.</i>	treatment of wide variety of bacterial infections
dalteparin	2500 IU and 5000 IU <i>s.c.</i>	prevention blood clots
paracetamol	1000 mg <i>i.v.</i>	analgesic, antipyretic

metamizole	2.5 g i.v.	analgesic
potassium chloride	50 ml i.v.	prevention of hypokalemia
sodium bicarbonate	10 ml i.v.	treatment of metabolic acidosis
calcium gluconate	1 g i.v.	prevention of hypocalcemia
glucose 5%/10%	500 ml/100 ml i.v.	correction of glucose status
plasma replacement	500 ml i.v.	electrolyte replacement
albumin 20%	100 ml i.v.	albumin replacement
amino acid 10%	500 ml i.v.	amino acid replacement
enteral nutrition	220 ml via jejunostomia	enteral nutrition

A series of laboratory tests were carried out during the patient's hospital stay and the results can be found in Annex 9. It was found that C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels were continuously elevated after surgery, which indicated an inflammatory process in the body as a result infections of the tissues where the drain was placed. *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and *Candida glabrata* were isolated from these drains. Due to these infections, the values of leukocytes and neutrophilic granulocytes in the blood were also continuously elevated and changed due to the use of antibiotics.

In addition, it appears that there are decreased values of glomerular filtration rate (GFR) and increased serum creatinine and urea, which proves that there is a decrease in renal function, due to other health complications present and the prolonged use of nephrotoxic drugs.

Following the patient, electrolyte imbalance was observed, which required replacement of electrolytes, albumin and stimulated diuresis with furosemide due to fluid accumulation.

The most significant therapeutic problem was in the dosing of antimicrobial drugs. Sulfamethoxazole/trimethoprim and piperacillin/tazobactam were underdosed in both cases, which carries a risk of deteriorating the patient's condition and contributes to the already existence of partial resistance. Since pathogens are already intermediate-susceptible, as seen in the antibiogram, the dose should be as high as possible according to the kidney function.

For the antibiotic sulfamethoxazole/trimethoprim, it is necessary to apply the maximum tolerable dose due to intermediate sensitivity bacteria *Stenotrophomonas maltophilia*. So, for adults weighing more than 50 kg, 2 ampoules of sulfamethoxazole/trimethoprim 480 mg/5 ml solution for injection should be administered twice a day. But as mentioned before, there is renal function failure and in this case the creatinine clearance is between 15 to 30 ml/min, which means that it is necessary to decrease the dose by 50% - 1 ampoule of Sulfamethoxazole/Trimethoprim 480 mg/5 ml solution for injection twice a day.^{37,38}

It is essential to apply the maximum tolerable dose of piperacillin/tazobactam due to the intermediate susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*, but at the same time adjust the dose due to impaired renal function. The usual dosage for adults with normal renal function is 4.5 g

piperacillin + tazobactam, given every 8 hours and not just once daily as indicated by the doctor. It appears that even if the creatinine clearance is between 20-40 ml/min, the dose does not change. Therefore, he had to take 3 ampoules a day.³⁹

In the case of caspofungin, there is a safety problem, because the patient was overdosed due to bad liver function (according to Child-Pugh, the patient has moderate liver failure, category 8). It is recommended 35 mg once daily based on pharmacokinetic data. However, on the first day of treatment, a single loading dose of 70 mg should be administered.⁴⁰

3.4. Activity 4 - Visit to University Hospital Center Zagreb

There was a great interest in the area of antineoplastic drug preparation. Since UHC SM doesn't have a laboratory for their preparation, the internship supervisor managed to schedule a visit to the University Hospital Center Zagreb. It is the largest health institution in the Republic of Croatia, considering the number and diversity of health services it provides. So, on March 31st, a visit was made to the central antineoplastic preparation unit, which is under the jurisdiction of the hospital pharmacy.

In general, cytotoxic drugs have genotoxic properties, carcinogenic, mutagenic/teratogenic, which requires specific care in manipulation. This is one of the reasons why the unit for the preparation of these drugs is in a separate service and it is done in an aseptic room/unit with air filters. This limits the circulation of this type of medication through the hospital, making its use safer and more efficient.

In order to provide the protection of preparations and staff, the cytotoxic agents are made under controlled conditions. The unit is divided into 3 distinct areas: an area consisting of a desk with a computer as well as a cabinet reserved for filing documents and bibliography of interest; an area to wash and disinfect hands, put on a cap, footwear and mask protectors; and a clean (or white) room where the preparation of cytotoxics takes place in vertical laminar flow cabinet.

Cytotoxic drugs prescribed by the oncologist (considering the patient's body surface or weight) or drug combination protocols (prepared based on international guidelines, for each pathology), are validated by the pharmacist and only after this validation does the preparation begin.

These drugs have a narrow therapeutic index and require precise dosing to ensure optimal concentrations for the desired pharmacological effect. Therefore, the preparation of cytotoxic drugs is carried out through the volumetric method, in which a certain volume of a dilution or reconstituted drug is prepared in an infusion solution. At each stage of preparation, the mass of the specific solution is measured by electronic scales, which also increases the safety and quality of the prepared therapies. The preparation of these drugs becomes easier with automated data entry, drug monitoring ability, documenting all processes and savings during preparation.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema de desenvolvimento 1 - A hiperidrose e o papel da oxibutinina no seu tratamento

1. Introdução

A elevada qualidade e competência profissional dos farmacêuticos é reconhecida pela confiança que os utentes depositam no seu trabalho, seja pelo auxílio que concedem em todas as especialidades de saúde, seja pelo conhecimento das terapêuticas disponíveis para cada tratamento.

Naturalmente, há patologias que surgem de modo mais frequente e outras que, embora também comuns, sofrem do desconhecimento dos utentes relativamente à sua possibilidade de tratamento. É o caso da hiperidrose, uma doença da área dermatológica, que resulta em sudorese além do que é fisiologicamente necessário. Por se tratar de uma doença pouco divulgada, uma vez que se associa a transpiração a algo normal, existe um certo desconhecimento em relação aos fármacos a usar nos casos em que ela é excessiva, pois não são específicos para o seu tratamento, sendo inclusivamente indicados para outras doenças.

É um facto que a transpiração desempenha um papel vital para os seres humanos, como forma de manter a temperatura corporal, responder ao *stress* emocional e auxiliar o metabolismo. No entanto, este distúrbio patológico apresenta muitos desafios e tem um forte impacto na vida diária de quem dele padece, nomeadamente, no estilo de vida social e profissional, e na saúde mental e emocional. Por isso, há uma necessidade de intervir e melhorar a qualidade de vida dos utentes.⁴¹

A hiperidrose afeta 0,6-5% da população. Apesar de já existirem alguns dados sobre a sua origem, nomeadamente alguns aspetos anatómicos e características fisiológicas particulares, esta permanece uma incógnita, pelo que ainda não é possível tratar a causa.⁴² Desta forma, o aumento do conhecimento sobre a hiperidrose primária (HP) associada a terapias emergentes tem contribuído para aumentar a demanda dos pacientes por tratamentos eficazes.⁴³

A fim de permitir um maior esclarecimento acerca desta condição mostra-se no presente relatório a etiologia da doença, a anatomia e fisiopatologia e as principais opções de tratamento. Neste último aspeto, apresenta-se mais particularmente a oxibutinina por ser o fármaco mais habitualmente prescrito nestas situações e com melhores resultados. Além disso, no Anexo 10, está presente um panfleto utilizado como meio de divulgação desta doença.

2. A hiperidrose

A sudorese excessiva pode ser classificada, de acordo com a causa da sudorese como primária (idiopática) ou secundária a medicamentos ou doenças e, de acordo com a distribuição do suor, em sistêmica ou localizada. As causas secundárias incluem doenças endócrinas, como diabetes *mellitus*, hipertireoidismo e hiperpituitarismo ou doenças neurológicas, incluindo lesão de nervos periféricos, doença de Parkinson, distrofia simpática reflexa, lesão espinal e malformação de *Arnold-Chiari*. Outras causas a serem consideradas são feocromocitoma, doenças respiratórias e doenças psiquiátricas.⁴³ A hiperidrose sistêmica descreve a sudorese em todo o corpo enquanto a localizada afeta apenas certas partes do corpo.⁴¹

A hiperidrose primária geralmente desenvolve-se durante a infância e tende a persistir durante a vida adulta. Vários estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado uma maior prevalência entre indivíduos jovens em idade ativa, que são os que frequentemente procuram ajuda junto dos profissionais de saúde.⁴³

As principais áreas afetadas são as axilas, palma das mãos, planta dos pés e face, sendo que as palmas das mãos representam a maior preocupação.⁴²

3. Anatomia e fisiopatologia

A regulação térmica envolve a dissipação do calor corporal, principalmente pela evaporação do suor, bem como pela evaporação da água do trato respiratório. Durante o período embriológico, as glândulas sudoríparas desenvolvem-se a partir do crescimento interno da superfície epidérmica que evolui para ductos e glândulas com células diferenciadas.

O corpo humano contém 3 tipos de glândulas sudoríparas: glândulas écrinas, apócrinas e apoécginas.⁴⁴

As glândulas sudoríparas écrinas estão localizadas por todo o corpo e constituem as únicas glândulas encontradas na palma das mãos. Estas glândulas são compostas por um túbulo secretor dérmico, um ducto intraepidérmico e um poro intraepidérmico, que se abre na superfície da pele e produz uma secreção hipotônica fina, clara e inodora.^{41,45} Estão envolvidas na termorregulação e constituem 90% do número total de glândulas sudoríparas. São enervadas por fibras nervosas colinérgicas simpáticas, que se acredita serem responsáveis pela HP.⁴⁴

Por outro lado, as glândulas sudoríparas apócrinas podem ser encontradas em áreas específicas do corpo, principalmente nas axilas, na região púbica e no canal auditivo.⁴¹ O número e o tamanho das glândulas sudoríparas apócrinas aumentam até os 18 anos de idade e tornam-se ativas durante a puberdade. Comparadas às glândulas sudoríparas écrinas, as glândulas sudoríparas apócrinas são maiores, localizadas mais profundamente na derme, contêm espirais secretoras que podem formar uma rede tubular, têm um lúmen de túbulo secretor maior em forma de saco e são compostas por diferentes composições de células epiteliais.⁴⁴ Secretam pequenos volumes de fluido viscoso na porção infundibular do folículo piloso em vez da superfície da pele

e junto com proteínas e outras substâncias químicas, incluindo feromonas e esteroides. O odor distinto libertado pelas glândulas sudoríparas apócrinas resulta da ureia produzida pelas bactérias.⁴¹ As glândulas sudoríparas apócrinas estão sob o controle das fibras nervosas adrenérgicas.

A existência de glândulas sudoríparas apoécrinas é controversa. Acredita-se que se diferenciem e se desenvolvam a partir das glândulas sudoríparas écrinas após a adolescência e produzam secreções aquosas abundantes. Estas possuem características morfológicas partilhadas pelas glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas. São simpaticamente enervadas e sensíveis a estímulos adrenérgicos e colinérgicos. A secreção das glândulas sudoríparas apoécrinas pode ser 7 vezes maior do que a de glândulas sudoríparas écrinas, o que poderá justificar o seu envolvimento na fisiopatologia da hiperidrose axilar.⁴⁴

Em humanos, a secreção de suor é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema nervoso autónomo (SNA). Existem 2 neurotransmissores principais envolvidos na regulação do suor. A acetilcolina (ACh), que regula a sudorese térmica via glândulas sudoríparas écrinas e as catecolaminas, como a noradrenalina, que regulam ambos os tipos de glândulas na sudorese emocional ou induzida pelo *stress*. Quando a regulação do suor funciona adequadamente, o SNA controla a transpiração para se ajustar às mudanças no ambiente, no metabolismo, na temperatura ou na emoção.^{41,46}

Estímulos emocionais, a atividade mental e o calor ativam o centro simpático hipotalâmico e, assim, a produção de suor. A via de sudorese que se origina neste centro desce através da porção medial do funículo lateral do tronco encefálico para fazer sinapse com neurónios pré-ganglionares na coluna intermediolateral da medula espinal.⁴⁷ Os axónios colinérgicos ipsilaterais destes neurónios ativam as células ganglionares simpáticas paravertebrais e, por conseguinte, os axónios sudomotores colinérgicos simpáticos que terminam nas glândulas sudoríparas.⁴⁸ Estas estruturas anatómicas constituem a cadeia sudomotora. Assim, os distúrbios sudomotores podem envolver o opérculo frontal, hipotálamo, tronco cerebral, medula espinal, gânglios da cadeia simpática, nervos periféricos ou glândulas sudoríparas écrinas. A etiologia da HP deve, portanto, ser procurada nas alterações ao longo destas estruturas.⁴⁷

4. Etiologia

Quanto à epidemiologia, vários estudos comprovaram que existe uma história familiar associada.⁴⁹ Um estudo realizado demonstrou evidências de transmissão genética, no qual o alelo da doença estaria presente em 5% da população e que um ou dois alelos resultariam em hiperidrose em 25% das vezes, enquanto o alelo normal resultaria em hiperidrose em menos de 1% das vezes. De igual forma, outro estudo concluiu que existe herança genética autossómica dominante com um risco de recorrência de irmãos de $\lambda_s = 29-48$ e um risco de recorrência de descendentes de $\lambda_o = 41-60$.^{49,50} Dois estudos em populações chinesa e japonesa, respetivamente,

localizaram *loci* para hiperidrose focal: um no cromossoma 2q31.1 e outro no cromossoma 14q11/2-q13.^{51,52}

Características fisiológicas também foram relatadas, onde se averiguou a presença de inflamação, cromatólise e acumulação de lipofuscina, o que levou a morte neuronal não apoptótica.⁵³

Moura Jr *et al.* (2013) observaram maior expressão de ACh e da subunidade do recetor nicotínico neuronal alfa-7 nos gânglios simpáticos de pacientes com hiperidrose.⁵⁴ Existem também evidências de que o dano oxidativo, resultante do aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), juntamente com a capacidade insuficiente de mecanismos antioxidantes estão envolvidos na patogénese da doença, bem como o aumento significativo de níveis plasmáticos de óxido nítrico (NO).^{55,56}

As características anatómicas e histológicas também se destacam ao nível dos gânglios simpáticos. Ao analisar a histologia do terceiro gânglio simpático torácico de pacientes com HP palmar, foi notado um número significativamente maior de células ganglionares, assim como um número maior de células em apoptose.⁵⁷ O tamanho do gânglio foi estatisticamente maior em comparação com o mesmo gânglio nos controlos.⁵⁴ Pacientes com HP palmar apresentavam gânglios simpáticos com uma maior espessura de mielina axonal, provavelmente devido a uma expressão significativamente maior de mRNA Nrg-1, ao contrário dos controlos.⁵⁸

Além disso, existe uma disfunção neurológica que pode ser observada num estudo de Marinis *et al.* (2012), onde foram realizados testes de suor qualitativos e quantitativos e verificaram que esta é uma disfunção complexa que envolve vias autonómicas além das relacionadas com a sudorese.^{59,60} Há uma resposta excessiva na atividade nervosa simpática da pele aos estímulos mentais e térmicos.⁶¹ Outro estudo mostrou anormalidades percetivas e reações sudomotoras exageradas à estimulação termoalgésica, consistentes com sensibilização central dos circuitos simpáticos. A simpatectomia mostrou reduzir o fluxo simpático e induziu a normalização da perceção sensorial, mas não modificou o controlo anormal da atividade sudomotora eferente, confirmando assim a disfunção neurológica central em pacientes com HP.⁶²

Existe ainda a possibilidade de os traços de personalidade estarem subjacentes aos mecanismos biológicos envolvidos na origem desta patologia, segundo o estudo de Ak *et al.* (2013).⁶³ Embora, outros considerem como resultado da hiperidrose e não a sua causa.⁶⁴

5. Abordagem de tratamento

O tratamento da hiperidrose depende da etiologia (primária ou secundária), da localização, da gravidade, da segurança, dos efeitos secundários, da extensão da irreversibilidade, do custo, da disponibilidade de tratamento e do conhecimento e experiência do profissional de saúde. Devem, primeiro, optar por medidas mais conservadoras antes do uso de tratamentos mais

agressivos e invasivos. Os tratamentos não invasivos incluem agentes antitranspirantes, agentes adstringentes e anticolinérgicos.⁶⁵

Antes de mais, os pacientes devem evitar os fatores desencadeantes da hiperidrose, incluindo espaços sobrecarregados, provocações emocionais, alimentos condimentados e álcool, bem como evitar roupas apertadas, tecidos sintéticos e calçado oclusivo. Outras estratégias incluem mascarar o suor ao usar forros nas axilas ou protetores de roupa, trocar frequentemente de meias e sapatos, utilizar sapatos de couro, palmilhas absorventes, pó talco e meias de algodão ou lã.⁶⁵

O tratamento com antitranspirantes tópicos é o tratamento de primeira linha para hiperidrose focal ou multifocal, aumentando as concentrações de cloreto de alumínio hexahidratado (ACH) para um nível que alcance eficácia e tolerabilidade. Para a hiperidrose axilar, as injeções de toxina botulínica são recomendadas como tratamento de segunda linha e medicamentos orais como tratamento de terceira linha. Já para a hiperidrose palmar e plantar, a iontoforese é considerada a terapia de segunda linha.^{65,66}

A terapia oral sistêmica é considerada quando os outros tratamentos não cirúrgicos não resultam; pode ser especialmente útil em casos de hiperidrose multifocal ou generalizada, quando a terapia localizada torna-se um desafio.⁶⁵ A oxibutinina também pode ser considerada como terapia de segunda linha devido ao baixo custo, conveniência e à literatura emergente que suporta a sua eficácia e segurança, bem como devido ao custo elevado das injeções de toxina botulínica.²⁶ Para hiperidrose craniofacial e hiperidrose primária extensa, a oxibutinina deve ser considerada como terapia de primeira linha.⁶⁷

5.1. Tratamento tópico

O ACH é a substância tópica mais frequente e eficaz usado para aliviar sintomas leves a moderados. A sua extensa disponibilidade, custo-benefício e comodidade de uso tornam-no como o tratamento de primeira linha. As concentrações de ACH variam de 6,25% a 40% em água, álcool, éter ou glicerol.⁶⁵

Os sais metálicos de alumínio interagem com os mucopolissacarídeos do suor para formar precipitados que bloqueiam o lúmen do ducto da glândula sudorípara écrina. O efeito é transitório e o tampão mecânico é eliminado com a renovação natural epidérmica. Os pacientes relataram taxas de satisfação boas a excelentes: 94% nos casos axilares, 84% nos casos plantares e 60% nos casos palmares. Os antitranspirantes devem ser aplicados na pele seca na hora de dormir quando as taxas de suor são baixas e devem permanecer na pele durante 6 a 8 horas antes de ser lavada. As aplicações de ACH devem ser repetidas a cada 24 a 48 horas. A eficácia clínica é, em muitos casos, observada dentro de 1 a 2 semanas. Passado esse tempo, a sua aplicação pode ser reduzida a uma vez por semana, como forma de manter o efeito da terapia.⁶⁵

A segurança da utilização de alumínio neste contexto está comprovada ser segura e não há evidência sólida de que aumente o risco de desenvolver doença de Alzheimer ou cancro da mama. De acordo com a *American Cancer Society*, devido à baixa absorção de alumínio, não há uma ligação clara entre antitranspirantes contendo alumínio e o cancro, pois do pouco que é absorvido é eliminado pelos rins.^{68,69}

5.2. Tratamento farmacológico

Embora não aprovados pela FDA, os fármacos anticolinérgicos orais são frequentemente utilizados para HP generalizada ou multifocal.

Os anticolinérgicos operam por inibir de forma competitiva o efeito da acetilcolina, que estimula os recetores muscarínicos pós-sinápticos a induzir a secreção da glândula sudorípara écrina. Os medicamentos anticolinérgicos existem sob diversas formas farmacêuticas, nomeadamente, gel tópico, comprimido, comprimido de libertação prolongada e adesivo transdérmico.⁶⁵

O presente relatório aborda de forma mais extensa o uso de oxibutinina no tratamento da hiperidrose, mas existe outro fármaco anticolinérgico habitualmente usado, cujo nome é glicopirrolato. É uma amina quaternária e tem capacidade limitada de atravessar membranas lipídicas, incluindo a barreira hematoencefálica e, portanto, tem menos efeitos secundários centrais. A dose inicial de glicopirrolato a ser administrada é de 1 mg duas vezes ao dia e a dose de manutenção 2-8 mg por dia.^{65,70} Neste caso, a probabilidade de ocorrer o efeito secundário xerostomia não é tão frequente.⁷¹

5.2.1. Oxibutinina

A oxibutinina é um fármaco antimuscarínico, que foi associado ao tratamento da hiperidrose pela primeira vez em 1988.⁷² Nos últimos anos, surgiram os primeiros relatos de tratamento específico com este medicamento.

É uma amina terciária e, por isso, consegue atravessar as membranas lipídicas. Quanto à dosagem recomendada de oxibutinina, esta deve ser primeiro com 2,5 mg uma vez ao dia, mas pode ser aumentada gradualmente até 10 a 15 mg por dia. O aumento gradual de doses de medicamentos anticolinérgicos pode reduzir os efeitos secundários e aumentar a tolerabilidade. A eficácia máxima é tipicamente alcançada dentro de uma semana, seguido de tratamento de manutenção continuado.⁶⁵

Tem como mecanismo de ação antagonizar os subtipos M1, M2 e M3 do recetor muscarínico de ACh. Geralmente é usado para aliviar as dificuldades urinárias, incluindo a micção frequente e a incapacidade de controlar a micção, diminuindo os espasmos musculares da bexiga. Também tem efeitos espasmolíticos diretos no músculo liso da bexiga como antagonista do cálcio e anestésico local, mas em concentrações muito superiores às usadas clinicamente.⁷³ O

cloreto de oxibutinina exerce um efeito antiespasmódico direto no músculo liso e inibe a ação muscarínica da acetilcolina no músculo liso. Não ocorrem efeitos bloqueadores nas junções neuromusculares esqueléticas ou nos gânglios autônomos (efeitos antinicotínicos).⁴³

5.2.1.1. Eficácia da oxibutinina

O primeiro ensaio randomizado e controlado foi relatado em 2012, para analisar o tratamento inicial da hiperidrose palmar e axilar, com melhora em mais de 70% dos pacientes em comparação ao placebo.⁷⁴ Um estudo subsequente organizado por Wolosker *et al.* (2013) com 181 pacientes tratados durante 6 meses com oxibutinina, verificou que 93,4% dos pacientes relataram melhora em 6 semanas, enquanto 82,9% dos pacientes mantiveram um progresso substancial após 24 semanas.⁷⁵ Em 2014, outro estudo realizado comparou os efeitos da oxibutinina 10 mg por dia contra placebo em 32 mulheres com hiperidrose plantar persistente e verificou que houve diminuição dos sintomas e melhora clínica com base no questionário de qualidade de vida (QV), enquanto o grupo placebo mostrou apenas uma melhora modesta e não significativa. Os resultados das medidas de perda de água transepidermica no grupo placebo não mostraram diferenças, enquanto o grupo que tomou oxibutinina revelou uma diminuição significativa. O efeito secundário mais comum foi a secura da boca (100% no grupo oxibutinina vs. 43,8% no grupo placebo).⁷⁶ Outro estudo avaliou a eficácia deste fármaco como tratamento para sudorese primária em locais incomuns (por exemplo, costas e virilhas) e foi demonstrado que após 6 semanas, mais de 80% dos pacientes apresentaram melhora geral na QV e no local mais importante de sudorese. Os efeitos secundários foram comuns (80% relataram pelo menos um efeito secundário) e fizeram com que 25% dos pacientes descontinuassem o tratamento.⁷⁷

Quanto à sua eficácia em populações especiais, demonstrou uma resposta universalmente boa em diferentes grupos de pacientes, independentemente da idade, peso e sexo.⁷⁸⁻⁸⁰ Também foi administrada com sucesso em mulheres na pós-menopausa que relataram hiperidrose generalizada secundária associada.⁸¹

5.2.1.2. Segurança e tolerabilidade da oxibutinina

A oxibutinina é um fármaco anticolinérgico que tem sido amplamente utilizado para o tratamento da bexiga hiperativa. Consequentemente, vários anos de experiência em segurança e eventos adversos foram acumulados. O uso simultâneo de outros medicamentos com atividade anticolinérgica, incluindo medicamentos antiparkinsonianos, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, juntam-se aos efeitos antimuscarínicos dos agentes anticolinérgicos, por isso, é necessário ter especial cuidado nestas situações. É contraindicado em indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico, insuficiência cardíaca, glaucoma de ângulo fechado e obstrução da saída da bexiga, assim como em indivíduos com estenose pilórica, íleo paralítico e miastenia gravis.⁶⁵ A boca seca constitui o efeito secundário mais observado em vários estudos relacionado à dose e

mais comum no tratamento com oxibutinina 10 mg ou mais por dia, sendo que 70-100% dos pacientes mencionam ter sentido este efeito.⁷¹ Embora a interrupção da terapia com oxibutinina devido a este efeito secundário em estudos com 6-12 semanas de duração tenha sido pouco frequente.⁷⁵ A obstipação foi mencionada em 31% dos pacientes, assim como sonolência em 18%.⁷⁶ Efeitos secundários, incluindo sensação de retenção urinária leve, olhos secos, tontura, diarreia, midríase e rubor são considerados como raros.^{65,71}

Mesmo assim, é considerado um fármaco seguro, embora com tolerabilidade limitada devido aos efeitos secundários antimuscarínicos, que se mostram mais frequentes com doses superiores a 15 mg por dia.⁸² Uma dose máxima de 10 mg por dia alcançada através do aumento lento e progressivo da dosagem durante um período de 3 semanas tem sido relatada para diminuir a incidência de efeitos secundários, mantendo a eficácia e melhorando a adesão ao tratamento.⁷⁴ Esquemas constituídos por uma dose inicial de 1,25 mg e um aumento de 1,25 mg a cada 4 dias até 7,5 mg por dia ou esquemas de 2,5 mg por dia na primeira semana, 2,5 mg duas vezes ao dia nas 2 semanas seguintes e 5 mg duas vezes ao dia para o restante do tratamento foram empregues com sucesso na literatura.⁸³ Embora vários estudos tenham demonstrado a eficácia da oxibutinina a curto e longo prazo no tratamento da hiperidrose primária, os efeitos secundários anticolinérgicos e a necessidade de terapia farmacológica crónica limitam o uso deste medicamento para alguns pacientes.

5.3. Outras opções de tratamento

A terapia de injeção de toxina botulínica A tem sido usada com sucesso para reduzir a sudorese excessiva em todas as áreas do corpo afetadas na HP: axilar, palmoplantar e facial.⁴³ A toxina cliva o recetor solúvel da proteína de fixação NSF que facilita a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, inibindo a exocitose pré-sináptica e a transmissão colinérgica para recetores pós-ganglionares que enervam a glândulas sudoríparas ecrina. O efeito dura em média 6 a 8 meses após a administração.⁶⁵

Podem ser utilizados dispositivos médicos como micro-ondas, ultrassom, laser e radiofrequência para hiperidrose axilar, com atenção especial ao seu alto custo, destruição tecidual potencialmente permanente e irreversível e dados clínicos limitados.⁶⁵

A simpatectomia por toracoscopia vídeo-assistida (VATS, em inglês *video-assisted thoracic sympathectomy*) constitui outra opção de tratamento para este tipo de hiperidrose, mas de último recurso, pois existem riscos cirúrgicos e possibilidade de hiperidrose compensatória associada.⁴⁶ Este procedimento visa cortar os nervos simpáticos para que estes não comuniquem com as glândulas sudoríparas ecrinas.⁶⁵

A terapia com placebo pode também atenuar a sudorese relacionada ao *stress* e ansiedade e, conseqüentemente, ser responsável por uma melhoria moderada da QV.⁷¹

6. Conclusão

A doença acima desenvolvida afeta negativamente inúmeros aspetos do quotidiano, com aproximadamente 40% dos indivíduos a referir algum nível de desconforto físico. O paciente com hiperidrose tem de superar obstáculos que indivíduos sem hiperidrose nunca considerariam, tais como, múltiplas trocas de roupas, tomar banho várias vezes ao dia e sentimentos de constrangimento, vergonha e depressão. Desta forma, é imperativo que os profissionais de saúde compreendam a epidemiologia e o impacto que esta doença tem nos indivíduos.⁴¹

Os estudos que avaliam o impacto da terapia anticolinérgica na hiperidrose são limitados e a literatura é amplamente restrita à oxibutinina. A evidência clínica existente demonstra que o tratamento anticolinérgico melhora a qualidade de vida e os benefícios são universais.⁷¹

A oxibutinina é um fármaco anticolinérgico com papel emergente no tratamento da hiperidrose. É eficaz tanto na hiperidrose focal, como na generalizada e apresenta uma boa resposta em diferentes grupos de pacientes. No entanto, numa pequena percentagem de casos, os efeitos adversos são graves o suficiente para levar os pacientes a interromper o tratamento.⁴³

Tema de desenvolvimento 2 - O recurso a canabinoides no tratamento de doentes com cancro

1. Introdução

Aos canabinoides são reconhecidas vantagens para o tratamento de diversas patologias e o seu efeito terapêutico é continuamente demonstrado. Porém, o seu uso para fins medicinais tem como principal desafio encontrar uma forma de balancear os benefícios terapêuticos com os efeitos adversos. Compete a todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, intervir no sentido da atualização permanente dos estudos disponíveis sobre o assunto.

Atualmente os medicamentos que contêm canabinoides não são habitualmente dispensados em farmácia comunitária pelo que, não há um conhecimento por parte da equipa nem das opções disponíveis no mercado, nem dos seus efeitos curativos.

No presente trabalho serão primeiro abordados conhecimentos gerais sobre o uso de canabinoides, nomeadamente, conhecimentos sobre a planta de cânabis, o sistema endocanabinoide, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos, regulamentação e indicações terapêuticas em Portugal. Por último, o foco do trabalho serão as questões relativas ao recurso a canabinoides no tratamento de doentes oncológicos, nomeadamente, ao nível da prevenção de náuseas e vômitos associados ao uso de agentes antineoplásicos, da atenuação da dor e da estimulação do apetite. Com o intuito de elucidar e esclarecer para esta temática os colaboradores da FL, foi elaborada uma formação (Anexo 11), para que estes sejam capazes de esclarecer as dúvidas dos vários utentes que visitam a farmácia.

2. A planta de cânabis

A planta *Cannabis sativa* tem sido usada medicinalmente há milhares de anos em diversas culturas, incluindo a chinesa, japonesa, indiana e egípcia, enquanto o seu uso medicinal em países ocidentais como Estados Unidos da América, Inglaterra e partes da Europa começou a ocorrer muito mais tarde, particularmente no século XIX.⁸⁴ Atualmente, a cânabis pode ser encontrada em todos os climas temperados e tropicais, exceto nas florestas tropicais húmidas. Primeiramente, a cânabis foi usada na forma de fibra industrialmente para produzir vários materiais. O óleo da semente de cânhamo também foi amplamente utilizado, visto que é muito nutritivo e constitui uma boa alternativa ao óleo de peixe como fonte de ácidos gordos ómega-3. Só mais tarde, a cânabis passou a ser abusada como narcótico no mundo ocidental, pois não eram conhecidas as suas propriedades psicoativas até então. Na Europa, o uso medicinal da cânabis foi introduzido pela primeira vez por volta de 1840 pelo médico irlandês William O'Shaughnessy. Nas décadas seguintes, a cânabis desfrutou de um período de popularidade em toda a Europa e nos EUA. No auge da sua popularidade, dezenas de preparações medicinais estavam disponíveis, com indicações tão diversas quanto cólicas menstruais, asma, insónia, enxaquecas, infeção na garganta

e abstinência do uso de ópio. Na altura, como o controlo de qualidade não estava garantido, era difícil preparar um medicamento padronizado e seguro.⁸⁵⁻⁸⁷

3. Sistema endocanabinoide

No início de 1990, descobriu-se pela primeira vez um novo sistema de sinalização no corpo humano, possibilitando um novo campo de pesquisa. Designado por sistema endocanabinoide (ECS), está envolvido na homeostase do corpo e afeta uma ampla gama de ações fisiológicas. É um sistema neuromodulador, o que significa que um determinado neurónio usa uma ou mais substâncias químicas para regular diversas populações de neurónios.⁸⁵

O ECS é composto essencialmente por 3 componentes principais: os endocanabinoides derivados de lípidos, nomeadamente, N-araquidoniletanolamina ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG); as enzimas que catalisam a sua biossíntese e degradação; vários sistemas transportadores e recetores canabinoides (CB₁ e CB₂).⁸⁸

3.1. Recetores canabinoides

Os recetores canabinoides pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G. O recetor CB₁ está predominantemente presente no SNC (cérebro e medula espinal), mas também é encontrado em tecidos e órgãos periféricos.^{84,89} Quando sob a influência da canábis regulam funções, incluindo sono, apetite, percepção do tempo, memória a curto prazo e coordenação. Os recetores CB₁ são 10x mais abundantes no cérebro do que os recetores μ -opioides, os principais recetores opioides envolvidos na regulação da sensação da dor. Os recetores CB₁ podem atuar sinergicamente com os últimos de forma a aumentar os efeitos analgésicos dos opioides.⁸⁴ Os efeitos psicotrópicos dos canabinoides devem-se aos recetores CB₁.⁹⁰

Por outro lado, o recetor CB₂ geralmente está presente nas células imunes e hematopoiéticas. A sua estimulação tem efeitos imunomoduladores e pode influenciar a dor, a inflamação e o dano tecidual.^{89,91} Assim como os recetores CB₁, estes podem estar localizados em muitas partes do corpo, incluindo o cérebro, onde são altamente induzíveis em condições de inflamação. Em geral, a ativação do recetor CB₂ medeia efeitos imunossupressores, atenuando a resposta inflamatória autoimune e, assim, limitando a lesão tecidual.⁸⁴

Nem todos os efeitos associados aos canabinoides podem ser explicados pela ligação ao recetor canabinoide. Existem outros recetores com os quais os canabinoides interagem, nomeadamente recetores de proteína G (GPR55, GPR18 e GPR119), recetores de potencial transitório vanilóide (TRPV1 e TRPV2) e recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR α e PPAR γ).⁹²

3.2. Endocanabinoides

Os principais endocanabinoides possuem propriedades distintas. O AEA é um agonista parcial de alta afinidade para os recetores CB₁ e praticamente inativo nos recetores CB₂. Já o 2-AG atua como um agonista total em ambos os recetores com afinidade baixa a moderada. Além disso, estes endocanabinoides interagem com outros tipos de recetores. Entre eles, destaca-se o TRPV1, ativado pelo AEA, que se encontra documentado pelo seu papel na transmissão sináptica e na regulação da dor.⁹³

No sistema nervoso, os endocanabinoides são sintetizados a partir de fosfolipídios da membrana plasmática no neurónio pós-sináptico em resposta a um aumento da concentração de cálcio intracelular.⁹⁴ Quando a síntese é desencadeada, os endocanabinoides movem-se de forma retrógrada através do espaço sináptico, da região pós-sináptica para a pré-sináptica, ligando-se aos recetores canabinoides no neurónio pré-sináptico. Isto origina a supressão da excitação neuronal e inibição da libertação de neurotransmissores induzida pela despolarização através da supressão do influxo de cálcio. O que acontece a jusante depende se o neurotransmissor é excitatório (por exemplo, glutamato) ou inibitório (por exemplo, ácido γ -aminobutírico, GABA).^{84,93}

Os endocanabinoides são sintetizados, transportados e degradados de forma distinta. O AEA é catalisado a partir de *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) pela fosfolipase D específica (NAPE-PLD) e o 2-AG é formado a partir do diacilglicerol (DAG) pela DAG lipase α ou β (DAGL).⁹⁵ Após o transporte destas substâncias, seja por difusão, endocitose ou através de proteínas transportadoras, elas são absorvidas pelas células e, posteriormente, degradadas. O AEA é degradado pela amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) em ácido araquidónico livre e etanolamina, enquanto o 2-AG é maioritariamente hidrolisado pela monoacilglicerol lipase (MAGL) em ácido araquidónico e glicerol.⁹⁶

4. Fitocanabinoides

A planta canábica é uma planta complexa, onde se encontram mais de 400 compostos químicos, dos quais mais de 60 são compostos canabinoides.⁹⁷ Além disso, existem mais de 200 terpenos, juntamente com fenóis, fitoesteroides, polissacarídeos, cumarinas, glicosídeos, flavonoides, álcoois e outros nutrientes vegetais, igualmente com propriedades terapêuticas.⁸⁴

Os fitocanabinoides são canabinoides extraídos diretamente da planta *Cannabis sativa*. Na planta, os canabinoides existem principalmente como precursores carboxílicos (Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinólico [THCA] e ácido canabidiólico [CBDA]) e são descarboxilados por ação da luz ou do calor durante o armazenamento ou aquecimento. O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) é sintetizado dentro dos tricomas glandulares presentes nas flores, folhas e brácteas da planta feminina. Partilha um precursor comum, o ácido olivetóico, com outro constituinte quantitativamente importante da *Cannabis sativa*, o canabidiol (CBD). Além disso, contém outras

substâncias orgânicas, como o canabinol (CBN) e o Δ^8 -tetrahydrocannabinol, que não induzem efeitos psicoativos.⁹⁸

O Δ^9 -THC constitui o canabinoide mais potente e com ação psicoativa. É agonista parcial dos receptores CB₁ e CB₂ e origina, de forma dose-dependente, analgesia, relaxamento muscular, inibição da emese e estimulação do apetite.^{99,100} O CBD é o segundo fitocanabinoide mais abundante. É um agonista parcial do recetor CB₂ e apresenta uma afinidade cerca de 100 vezes menor que o Δ^9 -THC para os receptores CB₁, sendo por isso desprovido de atividade psicotrópica. O CBD modera os efeitos psicotrópicos do Δ^9 -THC e evidências demonstram que possui propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas, neuroprotetoras e possivelmente anti-inflamatórias e imunomoduladoras.^{100,101} Verifica-se que o CBD não afeta a atividade locomotora, a temperatura corporal ou a memória de forma independente, mas em doses elevadas pode potencializar o efeito de doses baixas de Δ^9 -THC, aumentando o nível de expressão de receptores CB₁ no hipocampo e no hipotálamo.⁹⁷

Estes compostos são altamente únicos e modulam um conjunto de alvos farmacológicos. Além disso, apresentam alta capacidade antioxidante por causa das suas estruturas fenólicas e da presença de grupos hidroxilo. Estes aspetos, aliados à sua lipofilia e capacidade de atuar como agentes anti-inflamatórios, tornam os fitocanabinoides como candidatos terapêuticos interessantes para o tratamento de perturbações do SNC, já que podem atravessar a barreira hematoencefálica.⁹⁸

5. Canabinoides sintéticos

Os canabinoides sintéticos (CS) foram primeiramente sintetizados no início da década de 1960, após a descoberta da estrutura do Δ^9 -THC. Estes compostos foram usados para investigar possíveis efeitos terapêuticos e estudar a farmacologia do recetor canabinoide. No entanto, no início dos anos 2000, os diversos CS começaram a ser produzidos comercialmente e de forma ilícita.⁹⁰

Os CS apresentam diferenças quanto à seletividade, potência e função. Estudos realizados demonstram que os CS estão associados a maiores taxas de toxicidade e internamentos hospitalares que os fitocanabinoides. Isto deve-se provavelmente ao facto dos CS serem agonistas diretos dos receptores canabinoides, enquanto o Δ^9 -THC é agonista parcial. Estes compostos estão a converter-se num grave problema de saúde pública devido não só ao seu uso crescente, mas também à sua toxicidade imprevisível e ao potencial de abuso.^{90,102} Dado que além dos desejáveis efeitos antinociceptivos e eufóricos, os CS podem causar convulsões, depressão respiratória, acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas e psicose. Para além disso, os CS têm substâncias adicionais, tais como conservantes, aditivos, ácidos gordos, amidas, ésteres, benzodiazepinas e O-desmetiltramadol (metabolito ativo do tramadol), e pensa-se que alguns destes são adicionados de forma propositada para induzir um maior efeito psicoativo e mascarar e confundir a

identificação das principais substâncias psicoativas. Os CS foram desenvolvidos por indústrias farmacêuticas na tentativa de produzir fármacos para o tratamento de diversas patologias. Porém, a dificuldade de isolar os seus efeitos psicotrópicos, tornou-se um impedimento na sua produção para uso clínico. No entanto, existem exceções que conseguiram ultrapassar esta adversidade, tais como o dronabinol e a nabilona.⁹⁹

6.Canábis medicinal em Portugal

6.1.Regulamentação

A Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, criou o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia, tendo o Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedido à sua regulamentação. Este quadro legal teve como fim tornar alcançável o tratamento com estas substâncias e assegurar que as preparações que existem cumprem todos os requisitos exigidos no que respeita à demonstração da qualidade e segurança, contribuindo assim para a proteção da saúde pública. Além disso, o quadro legal foi criado para prevenir o uso indevido de preparações da planta de canábida de acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e de Substâncias Psicotrópicas. Deste modo, todos os passos de fabrico, desde o cultivo da planta até à sua preparação e distribuição têm de ser compreendidos e controlados para garantir que os produtos são produzidos segundo as boas práticas e requisitos aplicáveis. Assim, os doentes têm acesso a produtos seguros e de qualidade, sem perigos associados e é prevenida a sua utilização indevida e o seu emprego apenas quando tratamentos convencionais não evidenciaram resultados ou provocaram efeitos secundários relevantes. Assim, o médico é responsável por avaliar, para casos específicos, os benefícios da utilização deste tipo de substâncias.¹⁰³

6.2.Indicações terapêuticas

Como referido anteriormente, o sistema endocanabinoide está envolvido na regulação de vários processos fisiopatológicos no SNC e em vários órgãos periféricos. Portanto, o potencial clínico dos canabinoides é enorme. No entanto, as evidências atuais têm limitado a sua utilização terapêutica. Apesar de já existirem vários estudos que comprovem a segurança e eficácia da canábida na medicina, estes ainda não cumprem as disposições europeias no que respeita ao medicamento. Este facto deve-se a que muitas das indicações terapêuticas estão descritas através de ensaios pré-clínicos e dos ensaios clínicos existentes normalmente são utilizados compostos canabinoides de forma isolada, o que torna difícil a extrapolação de resultados para os preparados à base da planta de canábida, que é quimicamente complexa.¹⁴⁹

Em Portugal, é necessária uma autorização de colocação no mercado (ACM) pelo INFARMED, para comercializar produtos à base de canábis para fins medicinais, consoante descrito no Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro. Desta forma, o INFARMED definiu uma lista limitada de indicações terapêuticas, presentes na Deliberação n.º 11/CD/2019, de 31 de janeiro.¹⁰³ A lista inclui várias patologias, nomeadamente, espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula; náuseas e vômitos, resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C; estimulação do apetite, em cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; dor crónica, associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster; síndrome de Gilles de la Tourette; epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut e glaucoma resistente à terapêutica. Sendo de destacar que, de acordo com os conhecimentos atuais, a canábis medicinal não tem nenhum papel a desempenhar na cura das doenças acima mencionadas, mas pode reduzir os sintomas que causam.^{103,104} Além disso, estão disponíveis outros diversos produtos à base da planta de canábis, na dermocosmética, em tratamentos tópicos anti-inflamatórios e em suplementos alimentares. No Anexo 12 é possível visualizar uma tabela síntese dos medicamentos à base de canabinoides em Portugal.

A dispensa farmacêutica destes produtos segue as regras aplicáveis aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Deste modo, só pode ser realizada na farmácia mediante apresentação de receita médica e o farmacêutico no ato da dispensa deve disponibilizar ao doente as instruções necessárias à correta utilização do produto.¹⁰³

7. Aplicação de canabinoides em doentes com cancro

7.1. Profilaxia da náusea e vômito severos associados aos citostáticos

As náuseas e os vômitos induzidos por tratamentos de quimioterapia são um efeito secundário indesejável que pode levar a que muitos doentes abandonem o tratamento.⁸⁴ Por isso, as propriedades antieméticas da canábis são estudadas e confirmadas por estudos controlados desde 1986, mesmo antes da descoberta dos recetores canabinoides.¹⁰⁵ Posteriormente, vários ensaios clínicos mostraram eficácia no controlo da náusea e do vômito relacionados com a quimioterapia.¹⁰⁶

7.1.1. Efeito antiemético: Estudos de eficácia e segurança

Um estudo observou uma melhoria das náuseas em doentes que receberam tratamento com Δ^9 -THC e CBD em igual proporção, adicionado à terapia antiemética padrão. Neste mesmo estudo, foi demonstrado que o Sativex® é eficaz na resolução completa de náuseas e vômitos, uma

vez que 71,4% dos doentes que receberam o fármaco tiveram melhoras absolutas enquanto no grupo placebo apenas 22,2%.¹⁰⁷ O uso de cigarros de cânabis 900 mg contendo 1,93% de Δ^9 -THC foi igualmente eficaz, sendo verificado que quanto maior a concentração de THC no sangue, menor a incidência de náuseas e vômitos.¹⁰⁸

O CBD também demonstrou eficácia na supressão de náuseas e vômitos dentro de uma faixa de dosagem limitada, através da ativação indireta de recetores somatodentríticos 5-HT_{1A}.⁸⁴ Estudos em animais também indicam que o CBDA e o THCA podem suprir a náusea, sendo que o CBDA é mil vezes mais potente que o CBD na diminuição da náusea aguda e antecipatória.¹⁰⁹

O uso de Δ^9 -THC oral foi comparado com agentes antieméticos existentes e verificou-se que o Δ^9 -THC era pelo menos tão eficaz quanto os antagonistas da dopamina, como a proclorperazina.¹¹⁰ A sua eficácia foi verificada também em crianças a receber tratamento quimioterápico através do uso de Δ^8 -THC e este mostrou que as náuseas e vômitos agudos e tardios foram controlados e o único efeito secundário relatado foi uma ligeira irritabilidade em duas das crianças mais novas.¹¹¹ Um ensaio clínico relatado comparou os efeitos antieméticos/anti-náusea dos canabinoides com os dos antagonistas 5-HT₃ mais recentemente desenvolvidos. O presente estudo *placebo-controlled* comparou a eficácia e tolerabilidade de dronabinol, ondansetron e a combinação de ambos. Os resultados do estudo indicaram que a eficácia do dronabinol foi comparável ao ondansetron no tratamento de náuseas e vômitos tardios, sendo que as taxas de ausência de náusea foram de 71% com dronabinol, 64% com ondansetron e 15% com placebo. No entanto, o tratamento combinado (ondansetron+dronabinol) não foi mais eficaz do que qualquer um dos agentes utilizados de forma isolada.¹¹² Porém, em doentes idosos com cancro, eventos adversos como disforia, euforia, tontura e sedação foram frequentes, dificultando o seu uso.¹¹³

As diretrizes antieméticas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluem o dronabinol como antiemético no tratamento de náuseas e vômitos que não respondem a outros antieméticos, mas nenhuma outra diretriz baseada em evidências recomenda o uso de canabinoides neste sentido.^{113,114}

7.1.2. Efeito antiemético: Mecanismo de ação

Revisões recentes sobre os efeitos gastrointestinais dos canabinoides concluíram que os agonistas canabinoides atuam principalmente via recetores CB₁ periféricos para diminuir a motilidade intestinal, mas podem atuar centralmente para atenuar a emese. O complexo vagal dorsal (DVC) está envolvido nas reações de vômito e inclui a área postrema, núcleo do trato solitário e o núcleo motor dorsal do vago. Os recetores CB₁, bem como a enzima catabólica da anandamida (FAAH) foram encontrados em áreas do cérebro envolvidas na emese, incluindo o núcleo motor dorsal do vago.^{115,116} Os recetores CB₁ no núcleo do trato solitário são ativados pelo Δ^9 -THC e esta ativação é bloqueada pelos antagonistas/agonistas inversos seletivos de CB₁, SR-

141716, conhecido como rimonabant, e AM-251 (causam emese).¹¹⁷ O tratamento com o agente citotóxico cisplatina resulta na expressão de *c-fos* no núcleo motor dorsal do vago, que é significativamente reduzido pelo pré-tratamento com Δ^9 -THC.¹¹⁸ Em doses mais baixas, o Δ^9 -THC atua centralmente como antiemético, mas em doses mais altas (10 mg/kg) atua periféricamente.¹¹⁹ Embora AEA tenha sido relatada como tendo propriedades antieméticas, o papel do 2-AG na regulação das náuseas e vômitos não permanece claro.¹²⁰ Por outro lado, um estudo verificou que o 2-AG é antiemético, mas ao contrário da AEA, pode ativar seletivamente os recetores CB₂ do tronco cerebral. Por último, a AEA e o endovaniloide, N-araquidonoil-dopamina (NADA), são agonistas endógenos para os recetores CB₁ e TRPV1 e estes foram descobertos como anti-eméticos no furão.¹²¹

7.2. Dor crónica associada aos citoestáticos

Cerca de 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com cancro em torno do mundo a cada ano. Esta doença causa dor através de diferentes mecanismos: o próprio tumor, efeitos secundários dos agentes quimioterápicos ou dor pós-operatória. Geralmente, os doentes são tratados com AINEs e opioides e a maioria consegue alcançar um alívio dos sintomas. A dor é mais prevalente em estadios avançados da doença e está associada a diminuição da qualidade de vida, incapacidade de lidar com a doença e distúrbios do sono e sintomas emocionais, como ansiedade e depressão. Dado que o tratamento da dor para alguns doentes ainda permanece um desafio, há uma constante procura por novas opções de tratamento, nomeadamente os medicamentos à base de canábis.¹²²

7.2.1. Efeito analgésico e anti-inflamatório: Estudos de eficácia e segurança

A pesquisa do uso da canábis na dor relacionada com o cancro concentra-se no uso de Δ^9 -THC ou de Δ^9 -TCH+CBD e geralmente apresentam resultados positivos.¹²³ Foi realizado um estudo com indivíduos que não sentiam efeito analgésico mesmo medicados com opioides, sendo observado que após a toma de nabiximols (Sativex®) ocorreu uma melhoria na dor, fadiga e insónia. E, ainda, os doentes que tiveram acesso a este fármaco não precisaram de doses elevadas de analgésicos em comparação com o placebo.¹²⁴ Outro estudo, com base em doentes com cancro avançado e dor resistente a opioides, demonstrou que doses baixas ou médias de nabiximols aparentam ser significativamente mais eficazes em reduzir a dor comparando com o placebo e apenas a utilização de nabiximols em doses elevadas levou a mais efeitos adversos do que o placebo.¹²⁵ Além disso, verifica-se que a administração de Δ^9 -THC, CBD ou Δ^9 -THC+CBD é igualmente eficaz no tratamento da intensidade da dor e não apresenta diferenças ao nível do perfil de segurança.¹²⁶ Como forma de exemplo, o fármaco antineoplásico paclitaxel pode causar dor neuropática e foi descoberto que o CBD tanto prevenia a sensibilidade mecânica e térmica

induzida por este fármaco em ratos como também possuía capacidade protetora contra a neurotoxicidade, mediada em parte pelo sistema recetor 5-HT_{1A}.¹²⁷ Curiosamente, um estudo *cohort* que analisou o cânhamo rico em CBD na dor crónica descobriu, através de perguntas subjetivas e abertas, que 94% dos doentes relataram melhorias na qualidade de vida.¹²⁸

Os canabinoides, atualmente, são considerados analgésicos seguros e moderadamente eficazes, constituindo uma opção terapêutica razoável no tratamento da dor crónica, mas não há forte evidência para recomendar o uso de canabinoides como tratamento único para a dor no cancro.¹²²

7.2.2. Efeito analgésico e anti-inflamatório: Mecanismo de ação

O ECS está presente em todas as vias da dor. Endocanabinoides, fitocanabinoides e agonistas sintéticos de recetores canabinoides têm efeitos antinociceptivos em modelos animais de dor aguda, inflamatória e neuropática. Os recetores CB₁ e CB₂ localizados em sítios periféricos, espinais ou supraespinais são alvos importantes mediadores desses efeitos antinociceptivos.¹²⁹ Os mecanismos do efeito anti-inflamatório dos canabinoides incluem a inibição da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e o efeito analgésico envolve a inibição da libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos das terminações nervosas pré-sinápticas, modulação da excitabilidade neuronal pós-sináptica, ativação das vias descendentes inibitórias da dor e redução da inflamação neural.¹³⁰ As estratégias para dissociar os efeitos psicoativos dos canabinoides dos seus efeitos analgésicos concentram-se em agonistas dos recetores CB₁ periféricos restritos, agonistas dos recetores CB₂, inibidores do catabolismo ou captação de endocanabinoides e modulação de outros alvos não recetores canabinoides, incluindo TRPV1, GPR55 e PPARs.¹²⁹

7.3. Ação estimulante do apetite

A anorexia e a caquexia são diagnosticadas em mais de dois terços dos doentes com cancro em doença avançada e são fatores de risco independentes para a morbilidade e a mortalidade.¹³¹ A perda de músculo esquelético e a perda de tecido adiposo em doentes caquéticos está associada a maiores taxas de incapacidade, redução da qualidade de vida e pior prognóstico. Há uma grande necessidade de desenvolver estratégias para tratar a caquexia, pois atualmente não existem diretrizes padronizadas para o tratamento da mesma. Desde a década de 1970, que os canabinoides têm sido avaliados pela eficácia como tratamentos paliativos para sintomas relacionados ao cancro.¹³²

7.3.1. Efeito estimulante do apetite: Estudos de eficácia e segurança

A ativação de receptores canabinoides endógenos, através de canabinoides exógenos, tem demonstrado potencial no aumento do apetite, na redução do catabolismo e confere propriedades anti-inflamatórias.¹³³ Porém, após a análise de vários estudos, verificou-se que as evidências do uso de canabinoides no aumento do apetite são limitadas. Um estudo realizado notou que o Δ^9 -THC oral aumentou a ingestão calórica diária, o ganho de peso e o número de vezes que os doentes comiam por dia. Além disso, foi demonstrado que quanto maior a dosagem, maior o ganho de peso e os indivíduos tratados com a dosagem mais alta de Δ^9 -THC (10 mg de dronabiol, quatro vezes ao dia), tiveram um ganho de 1kg no espaço de 4 dias.¹³⁴ Uma pequena pesquisa sobre o uso de CBD em doentes paliativos descobriu que 29% relataram um aumento no apetite.¹³⁵ Além disso, vários estudos primários e sínteses de conhecimento mostram resultados favoráveis em relação ao uso de cânabis medicinal para aumentar o apetite e auxiliar no ganho de peso em pessoas diagnosticadas com cancro.¹³⁶⁻¹³⁹

No entanto, outros estudos demonstram o contrário, ou seja, que o Δ^9 -THC e o extrato de cânabis no cancro não demonstraram nenhum benefício relativamente ao grupo placebo no aumento do apetite.¹⁴⁰ Uma recente revisão analisou o efeito de CBD oral na diminuição do apetite relatado como um evento secundário em ensaios para epilepsia e esquizofrenia.¹⁴¹

7.3.2. Efeito estimulante do apetite: Mecanismo de ação

O ECS é igualmente conhecido por estar envolvido na regulação do apetite, ingestão alimentar e metabolismo energético. Uma das principais consequências da sua ação no hipotálamo é o efeito supressor da função neuroendócrina, pela inibição da libertação do neurotransmissor excitatório glutamato. Com base numa perspetiva evolutiva, a função fisiológica do ECS parece mudar o balanço energético para o armazenamento de energia e, portanto, pode levar à acumulação de gordura.¹⁴² A estimulação dos receptores CB₁ no SNC pela AEA e 2-AG causa hiperfagia e a resposta é uma maior ingestão alimentar. O ECS controla a ingestão de duas formas: reforça a motivação para encontrar e consumir alimentos com alto valor de incentivo e induz o apetite regulando níveis e ações de mediadores orexígenos e anorexígenos.¹⁴³ O endocanabinoide AEA demonstrou causar uma resposta hiperfágica menor do que o Δ^9 -THC. Além disso, existe uma interação entre o trato gastrointestinal e o ECS através de vias endócrinas e neurais, já que os receptores CB₁ estão presentes nos neurónios do SN entérico e em terminais sensoriais de neurónios vagais e espinais no trato gastrointestinal. Através de um estudo foi possível perceber que quando o ECS era bloqueado via antagonista SR141716, a ingestão alimentar era reduzida.¹⁴⁴

O ECS também regula a ingestão de alimentos através do nervo vago, que conecta a medula espinal e os núcleos do tronco cerebral associados à saciedade com o trato gastrointestinal. Hormonas derivadas do intestino, como a colecistoquinina (CCK) e a hormona derivada de

adipócitos, a leptina, diminuem a ingestão de alimentos, enquanto a grelina tem o efeito oposto, aumentando o apetite. Após o consumo de alimentos, a CCK é secretada pelo duodeno e liga-se aos seus recetores que estão localizados nos terminais aferentes do nervo vago. O sinal é captado pelo axónio vagal e para o hipotálamo para sinalizar a diminuição da ingestão alimentar. O hipotálamo desempenha um papel crítico na receção de sinais de órgãos periféricos para informar o cérebro sobre o estado de energia.¹⁴⁵ Durante a ingestão, foi observado que ratos do tipo selvagem tinham níveis hipotalâmicos de 2-AG reduzidos em comparação com quando estavam em jejum. Um aumento na ingestão alimentar foi observado quando a grelina foi infundida no núcleo paraventricular do hipotálamo em ratos. Níveis elevados dos ligantes endógenos, AEA e 2-AG, também foram encontrados em indivíduos obesos e correlacionam-se com a adiposidade intra-abdominal. Foi demonstrado que a injeção de AEA no hipotálamo ventromedial de ratos saciados induziu estimulação significativa do apetite através da ativação do recetor CB₁.¹⁴⁶

De facto, foi comprovado que a atividade da dopamina no *nucleus accumbens* (onde são encontrados os recetores endocanabinoides e opioides) está associada à classificação dos impulsos hedonísticos e que o bloqueio de recetores CB₁ nesta estrutura inibe a expressão da dopamina em resposta ao alimento prazeroso.¹⁴² Uma vez que nenhum agente farmacológico é atualmente recomendado para uso na caquexia, o potencial dos canabinoides como estimulante do apetite garante mais pesquisas e avaliação das evidências atuais.¹³³

8. Principais limitações e futuro

A planta canábica é quimicamente complexa, contém várias cepas, cada uma com uma combinação única de canabinoides e, por isso, as preparações à base da planta podem produzir efeitos diversos e imprevisíveis.

A atividade do ECS é essencial para o desenvolvimento cerebral e processos de maturação, particularmente na adolescência e no início da idade adulta. O uso de canabinoides, mesmo que a curto prazo, demonstrou afetar a memória, atenção, coordenação e percepção. O uso crónico de canabinoides pode também levar à perda de controlo do seu uso e deficiências cognitivas e síndrome amotivacional, provocada pelo Δ^9 -THC através da desregulação do sistema dopaminérgico.¹⁴⁷ O desenvolvimento de tolerância e dependência está principalmente associado ao consumo recreativo de canábica. Porém, é preciso ter isto em conta mesmo nas abordagens para fins medicinais. Além disso, há risco aumentado para o desenvolvimento de certas doenças, tais como, bronquite crónica, esquizofrenia, depressão, em indivíduos já predispostos a desenvolver estes distúrbios. Condições vasculares, incluindo enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquémico transitório, também foram associadas ao uso destas substâncias.⁸⁷

A canábica, se fumada, contém compostos carcinogénicos, o que confere uma desvantagem neste tipo de via de administração. Daí que tenham aparecido métodos alternativos, nomeadamente o uso de vaporizadores.¹⁴⁸ É necessário ter especial atenção ao uso concomitante

de canabinoides com outros fármacos. Em doses elevadas, os canabinoides são inibidores fracos do citocromo P450. O Δ^9 -THC, em específico, inibe a CYP3A4, 3A5, 2C9 e 2C19 e o CBD inibe a CYP2C19, 3A4 e 3A5. Vários estudos epidemiológicos indicam que o consumo de canabinoides durante a gravidez pode estar associado a um risco aumentado no atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença. O Δ^9 -THC devido às suas propriedades lipofílicas atravessa a barreira placentária e para além das potenciais ações diretas no feto, poderá levar a alterações na homeostasia do ECS.¹⁴⁹

Outro aspeto a ter em conta é o preço dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais. É excecionalmente elevado, o que se traduz numa terapêutica farmacológica não alcançável ao comum português que dela precise. Por exemplo, o fármaco Sativex® é classificado, de acordo com o INFARMED, no grupo 2.10 (escalon de comparticipação C: 37% sobre o PVP). Dado que o seu PVP é de 475.27€, o preço que o utente terá de pagar será cerca de 299.42€. O PVP é proposto pelo titular da ACM e posteriormente é aprovado ou negado pelo INFARMED, tal como definido na Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro.¹⁵⁰

Uma das dificuldades na interpretação das evidências é a grande variedade de formulações, doses e intervalos de dosagem utilizados nos estudos e as populações heterogêneas presentes. Assim, a incorporação de terapias fora da medicina ortodoxa torna-se difícil uma vez que há hesitação comum dos médicos em relação ao seu uso e falta de conhecimento por parte dos profissionais de saúde no geral. Além do estigma associado à canábis que influencia muitos indivíduos a não adotar como tratamento. Deste modo, é importante monitorizar o uso a longo prazo, especialmente em doentes com cancro, que sofrem inúmeras comorbilidades e anormalidades bioquímicas. As pesquisas futuras devem concentrar-se nos sintomas resolvidos pelos canabinoides, bem como a dose e via de administração, para que possa ser adotado um tratamento mais padronizado.¹⁵¹

9. Conclusão

A canábis tem uma longa história de uso: desde o seu início como uma planta industrial de fibra até aos dias de hoje que tem vindo a ser mais aceite pelas propriedades medicinais. A canábis contém centenas de compostos, incluindo canabinoides e terpenos, sendo o canabinoide mais proeminente o Δ^9 -THC, com o CBD a ganhar cada vez mais importância nas pesquisas recentes. Até ao momento, existem inúmeras indicações para o uso de canabinoides com evidências científicas da sua eficácia. No entanto, são necessários estudos mais intensivos e que incluam modos de administração mais confiáveis e eficazes, segurança dos constituintes quando aquecidos e inalados; segurança na gravidez, lactação e consequências para a infância; fatores que influenciam os efeitos, como idade, sexo e predisposições genéticas.⁸⁵

Por último, há evidências pré-clínicas e clínicas de que os canabinoides podem ser eficazes no tratamento de vários dos sintomas e sinais associados ao cancro e ao seu tratamento convencional. Os doentes cada vez mais procuram por produtos à base de cânabis. Deste modo, cabe aos profissionais de saúde estar informados sobre a crescente base de evidências associada à cânabis e manter a mente aberta, pois este medicamento vegetal pode ter um papel relevante a desempenhar no cuidado integrativo e na jornada de um doente com cancro.⁸⁴

Conclusão global

O estágio compreende uma UC obrigatória destinada à aproximação do aluno às atividades diárias que surgirão no decorrer da prática profissional. Ao longo dos meses, grande parte das competências inerentes ao farmacêutico efetivam-se, perante os desafios que vão aparecendo. Além do já referido, é objetivo do estágio aplicar na prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso, nomeadamente, na resolução de problemas profissionais de ordem científica, técnica e ética.

Primeiramente, o estágio decorreu na farmácia hospitalar na Croácia, o que permitiu conhecer novos horizontes na descoberta dos vários papéis que o farmacêutico hospitalar pode desempenhar num país distinto. Já durante o estágio na FL foi possível perceber o papel determinante que o farmacêutico comunitário tem na população através da promoção de literacia em saúde, quer ao nível da gestão da terapêutica, do esclarecimento de dúvidas sobre o tratamento e prevenção de diversas doenças como da promoção de estilos de vida saudáveis.

Após os seis meses de estágio, é notável uma maior confiança, uma maior capacidade de adaptação a adversidades, uma contínua ambição de novas aprendizagens e aplicação das competências no exercício da profissão farmacêutica.

Bibliografia

1. Plumb D. *Plumb's Veterinary Drug Handbook: 6Th Edition*. PharmaVet Inc.; 2008.
2. Buchweitz JP, Raverty SA, Johnson MB, Lehner AF. Fatal diphenhydramine poisoning in a dog. *Can Vet J*. 2014;55(11):1089-1092.
3. Ehling S, Bäumer W, Papich MG. Diphenhydramine pharmacokinetics after oral and intravenous administration of diphenhydramine and oral administration of dimenhydrinate to healthy dogs, and pharmacodynamic effect on histamine-induced wheal formation: a pilot study. *Vet Dermatol*. 2019;30(2):91-e24. doi:10.1111/vde.12727
4. Adams H. *Veterinary Pharmacology And Therapeutics*. 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 2001.
5. Washabau RJ, Elie S. Antiemetic therapy. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders; 1995:679-684.
6. Home - Vetadryl. Vetadryl. <https://vetadryl.com/>. Published 2022. Accessed June 15, 2022.
7. Medicamentos manipulados. Infarmed.pt. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>. Published 2022. Accessed July 23, 2022.
8. *FORMULÁRIO GALÉNICO PORTUGUÊS*. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento da Associação Nacional das Farmácias; 2001.
9. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, Bamimore MA. Minoxidil: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):1896-1906. doi:10.1080/09546634.2021.1945527
10. Norma específica sobre manipulação de medicamentos. Ordemfarmaceuticos.pt. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacayao_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf. Published 2018. Accessed July 23, 2022.
11. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Infarmed.pt. https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d. Published 2004. Accessed July 23, 2022.
12. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):315-viii. doi:10.1016/j.det.2014.03.012
13. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(9):135-141. doi:10.3238/arztebl.2011.0135

14. Millard TP, Bataille V, Snieder H, Spector TD, McGregor JM. The heritability of polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol.* 2000;115(3):467-470. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00079.x
15. The Sun and Your Medicine. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Published 2022. Accessed July 25, 2022.
16. Polymorphic light eruption. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/polymorphic-light-eruption/>. Published 2022. Accessed July 25, 2022.
17. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Influence of the quantity of sunscreen applied on the ability to protect against ultraviolet-induced polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(5):240-243. doi:10.1111/j.1600-0781.2012.00678.x
18. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):46-47. doi:10.1111/j.1600-0781.2007.00274.x
19. Aguilera J, Vicente-Manzanares M, de Gálvez MV, Herrera-Ceballos E, Rodríguez-Luna A, González S. Booster Effect of a Natural Extract of *Polypodium leucotomos* (Fernblock®) That Improves the UV Barrier Function and Immune Protection Capability of Sunscreen Formulations. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:684665. Published 2021 Jun 2. doi:10.3389/fmed.2021.684665
20. Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996;1(1):72-77.
21. DeWeerd S. The edible skincare diet. *Nature.* 2018;563(7732):S94-S95. doi:10.1038/d41586-018-07433-7
22. Flegar-Mestrić Z, Perković S, Simonović B, Juretić D. Applicability of common reference intervals for serum creatinine concentrations to the Croatian population. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):231-235. doi:10.1515/CCLM.2010.054
23. Liu Q, Wang Y, Chen Z, Guo X, Lv Y. Age- and sex-specific reference intervals for blood urea nitrogen in Chinese general population [published correction appears in *Sci Rep.* 2022 Jan 11;12(1):811]. *Sci Rep.* 2021;11(1):10058. Published 2021 May 12. doi:10.1038/s41598-021-89565-x
24. Valores laboratoriais de referência (adultos). ACSS Ministério da Saúde. https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/09/Tabela_Final.pdf. Published 2018. Accessed March 20, 2022.

25. Amoxicillin / Clavulanate Dosage. https://www.drugs.com/dosage/amoxicillin-clavulanate.html#Usual_Adult_Dose_for_Skin_or_Soft_Tissue_Infection. Published 2022. Accessed March 30, 2022.
26. Augmentin, Augmentin XR (amoxicillin/clavulanate) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Reference.medscape.com. <https://reference.medscape.com/drug/augmentin-amoxicillin-clavulanate-342474>. Accessed March 30, 2022.
27. Resumo das características do medicamento Amoxicilina + Ácido Clavulânico 875 mg + 125 mg Comprimidos revestidos.
28. Shipman S, Painter K, Keuchel M, Bogie C. Short-Term Topical Tetracaine Is Highly Efficacious for the Treatment of Pain Caused by Corneal Abrasions: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2021;77(3):338-344. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.08.036
29. Vaquer G, Marfil L, Ortega J, Sabaté-Rotés A, Gran-Ipiña F, Roses-Noguer F. Flecainide intoxication in pediatric patients with supraventricular tachycardia. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(3):264-266. doi:10.4103/apc.APC_116_19
30. Cunningham T, Uzun O, Morris R, et al. The Safety and Effectiveness of Flecaïnide in Children in the Current Era. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(8):1633-1638. doi:10.1007/s00246-017-1707-5
31. Bannister ML, MacLeod KT, George CH. Moving in the right direction: elucidating the mechanisms of interaction between flecainide and the cardiac ryanodine receptor. *Br J Pharmacol*. 2022;179(11):2558-2563. doi:10.1111/bph.15718
32. Monographie - Flecaïnide acetate - Stabilis 4.0. Stabilis.org. <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=1148&IdOnglet=StabMel#InfosSupp>. Accessed March 30, 2022.
33. Avan A, Członkowska A, Gaskin S, Granzotto A, Sensi SL, Hoogenraad TU. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9316. Published 2022 Aug 18. doi:10.3390/ijms23169316
34. Resumo das características do medicamento Wilzin 25 mg Cápsulas.
35. Children and Flu Antiviral Drugs. cdc.gov. <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/children-antiviral.htm>. Published 2022. Accessed March 25, 2022.
36. Tamiflu (oseltamivir) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Reference.medscape.com. <https://reference.medscape.com/drug/tamiflu-oseltamivir-342618>. Accessed March 25, 2022.
37. Bactrim, Bactrim DS (trimethoprim/sulfamethoxazole) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Reference.medscape.com.

<https://reference.medscape.com/drug/bactrim-trimethoprim-sulfamethoxazole-342543>. Accessed April 25, 2022.

38. Resumo das características do medicamento Cotrimoxazol 480 mg/5 ml Solução injectável.

39. Resumo das características do medicamento Piperacilina + Tazobactam 4000 mg + 500 mg Pó para solução injectável.

40. Resumo das características do medicamento CANCIDAS 70 mg Pó para concentrado para solução para perfusão.

41. Lenefsky M, Rice ZP. Hyperhidrosis and its impact on those living with it. *Am J Manag Care*. 2018;24(23 Suppl):S491-S495.

42. Hashmonai M, Cameron AEP, Connery CP, Perin N, Licht PB. The Etiology of Primary Hyperhidrosis: A Systematic Review. *Clin Auton Res*. 2017;27(6):379-383. doi:10.1007/s10286-017-0456-0

43. Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A. Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art. *Skin Appendage Disord*. 2015;1(1):6-13. doi:10.1159/000371581

44. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):657-666. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.071

45. Cohen JL, Cohen G, Solish N, Murray CA. Diagnosis, impact, and management of focal hyperhidrosis: treatment review including botulinum toxin therapy. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2007;15(1):17-vi. doi:10.1016/j.fsc.2006.10.002

46. Bahar R, Zhou P, Liu Y, et al. The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1126-1133. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.001

47. Cheshire WP, Freeman R. Disorders of sweating. *Semin Neurol*. 2003;23(4):399-406. doi:10.1055/s-2004-817724

48. de Oliveira FR, Moura NB Jr, de Campos JR, et al. Morphometric analysis of thoracic ganglion neurons in subjects with and without primary palmar hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(4):1023-1029. doi:10.1016/j.avsg.2013.11.004

49. Kaufmann H, Saadia D, Polin C, Hague S, Singleton A, Singleton A. Primary hyperhidrosis--evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Auton Res*. 2003;13(2):96-98. doi:10.1007/s10286-003-0082-x

50. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. *J Vasc Surg*. 2002;35(2):382-386. doi:10.1067/mva.2002.119507

51. Chen J, Lin M, Chen X, et al. A novel locus for primary focal hyperhidrosis mapped on chromosome 2q31.1. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1150-1153. doi:10.1111/bjd.13383

52. Higashimoto I, Yoshiura K, Hirakawa N, et al. Primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet A*. 2006;140(6):567-572. doi:10.1002/ajmg.a.31127
53. Moya J, Ramos R, Prat J, et al. Cambios anatomopatológicos observados en los ganglios simpáticos de pacientes intervenidos de hiperhidrosis palmar-axilar. Estudio de 55 muestras [Histopathological changes in sympathetic ganglia of patients treated surgically for palmar-axillary hyperhidrosis. A study of 55 biopsies]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(3):115-117. doi:10.1016/s0300-2896(03)75337-x
54. de Moura Júnior NB, das-Neves-Pereira JC, de Oliveira FR, et al. Expression of acetylcholine and its receptor in human sympathetic ganglia in primary hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):465-470. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.10.068
55. Karaca S, Kulac M, Uz E, Mollaoglu H, Yilmaz HR. Erythrocyte oxidant/antioxidant status in essential hyperhidrosis. *Mol Cell Biochem*. 2006;290(1-2):131-135. doi:10.1007/s11010-006-9177-8
56. Karaca S, Kulac M, Uz E, Barutcu I, Yilmaz HR. Is nitric oxide involved in the pathophysiology of essential hyperhidrosis?. *Int J Dermatol*. 2007;46(10):1027-1030. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03243.x
57. de Oliveira FR, Moura NB Jr, de Campos JR, et al. Morphometric analysis of thoracic ganglion neurons in subjects with and without primary palmar hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(4):1023-1029. doi:10.1016/j.avsg.2013.11.004
58. Tu Y, Luo R, Li X, Lin M, Qiu M. Hypermyelination and overexpression of neuregulin-1 in thoracic sympathetic nerves in patients with primary palmar hyperhidrosis. *J Clin Neurosci*. 2012;19(12):1651-1653. doi:10.1016/j.jocn.2011.12.032
59. De Marinis M, Colaizzo E, Petrelli RA, Santilli V. Alterations in cardiovascular autonomic function tests in idiopathic hyperhidrosis. *Auton Neurosci*. 2012;167(1-2):34-38. doi:10.1016/j.autneu.2011.11.007
60. Birner P, Heinzl H, Schindl M, Pumprla J, Schnider P. Cardiac autonomic function in patients suffering from primary focal hyperhidrosis. *Eur Neurol*. 2000;44(2):112-116. doi:10.1159/000008207
61. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, Hakusui S, Sugeno J, Mano T. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmo-plantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst*. 1997;64(2-3):65-73. doi:10.1016/s0165-1838(97)00014-3
62. Schestatsky P, Callejas MA, Valls-Solé J. Abnormal modulation of electrodermal activity by thermoalgesic stimuli in patients with primary palmar hyperhidrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):92-96. doi:10.1136/jnnp.2009.203687
63. Ak M, Dincer D, Haciomeroglu B, Akarsu S, Cinar A, Lapsekili N. Temperament and character properties of primary focal hyperhidrosis patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:5. Published 2013 Jan 11. doi:10.1186/1477-7525-11-5

64. Ruchinskas RA, Narayan RK, Meagher RJ, Furukawa S. The relationship of psychopathology and hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2002;147(4):733-735. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04857.x
65. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):669-680. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.066
66. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg*. 2007;33(8):908-923. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33192.x
67. Maillard H, Fenot M, Bara C, Célrier P. Intérêt de l'oxybutynine à dose modérée dans l'hyperhidrose étendue [Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(10):652-656. doi:10.1016/j.annder.2011.07.002
68. Minshall C, Nadal J, Exley C. Aluminium in human sweat. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(1):87-88. doi:10.1016/j.jtemb.2013.10.002
69. SCCS - Safety of aluminium in cosmetic products - Submission III. health.ec.europa.eu. https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-safety-aluminium-cosmetic-products-submission-iii_en?fbclid=IwAR3gEIbIN8R3q41W6oxD-r2_ntXS0_A2HsOY0PMzqLMYj2iNqTon_sZGUM. Published 2022. Accessed June 30, 2022.
70. Lee HH, Kim DW, Kim DW, Kim C. Efficacy of glycopyrrolate in primary hyperhidrosis patients. *Korean J Pain*. 2012;25(1):28-32. doi:10.3344/kjp.2012.25.1.28
71. Cruddas L, Baker DM. Treatment of primary hyperhidrosis with oral anticholinergic medications: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):952-963. doi:10.1111/jdv.14081
72. LeWitt P. Hyperhidrosis and hypothermia responsive to oxybutynin. *Neurology*. 1988;38(3):506-507. doi:10.1212/wnl.38.3.506-a
73. Ouslander JG, Blaustein J, Connor A, Orzech S, Yong CL. Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *J Urol*. 1988;140(1):47-50. doi:10.1016/s0022-5347(17)41482-0
74. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(6):1696-1700. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.039
75. Wolosker N, Teivelis MP, Krutman M, et al. Long-term results of the use of oxybutynin for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(5):1106-1112. doi:10.1016/j.avsg.2013.12.024

76. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succì JE, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(2):101-105. doi:10.6061/clinics/2014(02)05
77. Teivelis MP, Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leão P. Treatment of uncommon sites of focal primary hyperhidrosis: experience with pharmacological therapy using oxybutynin. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(9):608-614. doi:10.6061/clinics/2014(09)06
78. Wolosker N, Schwartsman C, Krutman M, et al. Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrosis in children younger than 14 years old. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):48-53. doi:10.1111/pde.12142
79. Wolosker N, Krutman M, Kauffman P, Paula RP, Campos JR, Puech-Leão P. Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(2):143-147. doi:10.1016/j.ramb.2012.11.002
80. Wolosker N, Krutman M, Campdell TP, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leão P. Oxybutynin treatment for hyperhidrosis: a comparative analysis between genders. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(4):405-408. doi:10.1590/s1679-45082012000400002
81. Kim WO, Kil HK, Yoon KB, Yoo JH. Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):291-293. doi:10.2340/00015555-0828
82. Maman K, Aballea S, Nazir J, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*. 2014;65(4):755-765. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.010
83. Try C, Messikh R, Elkhyat A, Aubin F, Humbert RP. Utilisation de l'oxybutynine a la posologie de 7.5 mg par jour dans le traitement des hyperhidroses primitives [Use of oral oxybutynin at 7.5 mg per day in primary hyperhidrosis]. *Rev Med Liege*. 2012;67(10):520-526.
84. O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):885. Published 2022 Feb 10. doi:10.3390/cancers14040885
85. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412-420. doi:10.5740/jaoacint.18-0208
86. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-228. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq
87. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T*. 2017;42(3):180-188.
88. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472. Published 2021 Aug 31. doi:10.3390/ijms22179472

89. Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(3):297-299. doi:10.1038/s41401-019-0210-3
90. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci.* 2015;350(1):59-62. doi:10.1097/MAJ.0000000000000466
91. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4449-4470. doi:10.1007/s00018-016-2300-4
92. Moreno E, Cavic M, Krivokuca A, Canela EI. The Interplay between Cancer Biology and the Endocannabinoid System-Significance for Cancer Risk, Prognosis and Response to Treatment. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3275. Published 2020 Nov 5. doi:10.3390/cancers12113275
93. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833. Published 2018 Mar 13. doi:10.3390/ijms19030833
94. Biernacki M, Skrzydlewska E. Metabolism of endocannabinoids. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70(0):830-843. Published 2016 Aug 11. doi:10.5604/17322693.1213898
95. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389-462. doi:10.1124/pr.58.3.2
96. Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br J Pharmacol.* 2014;171(6):1379-1391. doi:10.1111/bph.12411
97. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012;2(6):241-254. doi:10.1177/2045125312457586
98. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* Washington (DC): National Academies Press (US); January 12, 2017.
99. Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Prospective. *Front Public Health.* 2018;6:162. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fpubh.2018.00162
100. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines?. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(4):793-807. doi:10.1002/ncp.10639

101. Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 2015;162(1-3):153-161. doi:10.1016/j.schres.2015.01.033
102. Tai S, Fantegrossi WE. Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep.* 2014;1(2):129-136. doi:10.1007/s40429-014-0014-y
103. Canábis para fins medicinais. *Infarmed.pt.* <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal>. Accessed July 20, 2022.
104. Resumo das características do medicamento Tilray Flor Seca THC 18.
105. Foltin RW, Brady JV, Fischman MW. Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25(3):577-582. doi:10.1016/0091-3057(86)90144-9
106. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD009464. Published 2015 Nov 12. doi:10.1002/14651858.CD009464.pub2
107. Duran, M., Pérez, E., Abanades, S., Vidal, X., Saura, C., Majem, M., Arriola, E., Rabanal, M., Pastor, A., Farré, M., Rams, N., Laporte, J.R., & Capellà, D. (2010) *Br. J. Clin. Pharmacol.* 70, 656–663. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x
108. Chang, A.E., Shiling, D.J., Stillman, R.C., Goldberg, N.H., Seipp, C.A., Barofsky, I., Simon, R.M., & Rosenberg, S.A. (1979) *Ann. Intern. Med.* 91, 819–824. doi:10.7326/0003-4819-91-6-819
109. Rock EM, Limebeer CL, Navaratnam R, et al. A comparison of cannabidiolic acid with other treatments for anticipatory nausea using a rat model of contextually elicited conditioned gaping. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(16):3207-3215. doi:10.1007/s00213-014-3498-1
110. Layeeque R, Siegel E, Kass R, et al. Prevention of nausea and vomiting following breast surgery. *Am J Surg.* 2006;191(6):767-772. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.07.040
111. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci.* 1995;56(23-24):2097-2102. doi:10.1016/0024-3205(95)00194-b
112. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(3):533-543. doi:10.1185/030079907x167525
113. Herrstedt J, Lindberg S, Petersen PC. Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in the Older Patient: Optimizing Outcomes. *Drugs Aging.* 2022;39(1):1-21. doi:10.1007/s40266-021-00909-8
114. Nccn.org. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nausea-patient.pdf>. Published 2016. Accessed August 5, 2022.

115. Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*. 2001;121(4):767-774. doi:10.1053/gast.2001.28466
116. Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48(6):859-867. doi:10.1136/gut.48.6.859
117. Darmani NA. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A reverses the antiemetic and motor depressant actions of WIN 55, 212-2. *Eur J Pharmacol*. 2001;430(1):49-58. doi:10.1016/s0014-2999(01)01355-3
118. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(3):G566-G576. doi:10.1152/ajpgi.00113.2003
119. Darmani NA, Johnson JC. Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *Eur J Pharmacol*. 2004;488(1-3):201-212. doi:10.1016/j.ejphar.2004.02.018
120. Darmani NA, McClanahan BA, Trinh C, Petrosino S, Valenti M, Di Marzo V. Cisplatin increases brain 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and concomitantly reduces intestinal 2-AG and anandamide levels in the least shrew. *Neuropharmacology*. 2005;49(4):502-513. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.04.007
121. Rudd JA, Nalivaiko E, Matsuki N, Wan C, Andrews PL. The involvement of TRPV1 in emesis and anti-emesis. *Temperature (Austin)*. 2015;2(2):258-276. Published 2015 May 21. doi:10.1080/23328940.2015.1043042
122. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castañeda-Cardona C, Ferreirós A, Rosselli D. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(1):142-151. doi:10.1016/j.bjane.2021.06.018
123. Blasco-Benito S, Moreno E, Seijo-Vila M, et al. Therapeutic targeting of HER2-CB2R heteromers in HER2-positive breast cancer [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 26;116(13):6505]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(9):3863-3872. doi:10.1073/pnas.1815034116
124. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(2):207-218. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014
125. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(2):4. Published 2020 Jan 24. doi:10.1007/s11916-020-0835-4

126. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, et al. Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12):435. Published 2020 Nov 30. doi:10.3390/ph13120435
127. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):636-645. doi:10.1111/bph.12439
128. Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020;132(1):56-61. doi:10.1080/00325481.2019.1685298
129. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017;80:437-475. doi:10.1016/bs.apha.2017.05.003
130. Vučković S, Srebro D, Vujović KS, Vučetić Č, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*. 2018;9:1259. Published 2018 Nov 13. doi:10.3389/fphar.2018.01259
131. Gorter RW. Cancer cachexia and cannabinoids. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6 Suppl 3:21-22. doi:10.1159/000057152
132. Johnson S, Ziegler J, August DA. Cannabinoid use for appetite stimulation and weight gain in cancer care: Does recent evidence support an update of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism clinical guidelines?. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(4):793-807. doi:10.1002/ncp.10639
133. Hammond S, Erridge S, Mangal N, Pacchetti B, Sodergren MH. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2021;6(6):474-487. doi:10.1089/can.2021.0048
134. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545-554. doi:10.1097/QAI.0b013e31811ed205
135. Highet BH, Lesser ER, Johnson PW, Kaur JS. Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Use in an Outpatient Palliative Medicine Population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;37(8):589-593. doi:10.1177/1049909119900378
136. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022;20(1):259. Published 2022 Aug 19. doi:10.1186/s12916-022-02459-1
137. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3029-3038. doi:10.1007/s00520-018-4154-9

138. Bar-Sela G, Zalman D, Semenisty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419881498. doi:10.1177/1534735419881498
139. Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):220-234. doi:10.1002/jcsm.12273
140. Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):220-234. doi:10.1002/jcsm.12273
141. Spanagel R, Bilbao A. Approved cannabinoids for medical purposes - Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite. *Neuropharmacology.* 2021;196:108680. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108680
142. Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. What Role Does the Endocannabinoid System Play in the Pathogenesis of Obesity?. *Nutrients.* 2021;13(2):373. Published 2021 Jan 26. doi:10.3390/nu13020373
143. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):585-589. doi:10.1038/nn1457
144. Thornton-Jones ZD, Vickers SP, Clifton PG. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A reduces appetitive and consummatory responses for food. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;179(2):452-460. doi:10.1007/s00213-004-2047-8
145. Alén F, Ramírez-López MT, Gómez de Heras R, Rodríguez de Fonseca F, Orio L. Cannabinoid receptors and cholecystokinin in feeding inhibition. *Vitam Horm.* 2013;92:165-196. doi:10.1016/B978-0-12-410473-0.00007-6
146. Watkins BA, Kim J. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. *Front Psychol.* 2015;5:1506. Published 2015 Jan 6. doi:10.3389/fpsyg.2014.01506
147. Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(6):800-814. doi:10.2174/1570159X14666161101095325
148. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. Cannabis et cancer bronchique [Cannabis smoking and lung cancer]. *Rev Mal Respir.* 2014;31(6):488-498. doi:10.1016/j.rmr.2013.12.002
149. Silva, G, Fonseca B, Soares A, Teixeira N. Canábis e canabinóides para fins medicinais. *Revista Portuguesa De Farmacoterapia.* 2019; 11(1): p.21-31. <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i1.210>

150. Portaria n.º 44-A/2019, de 31 de janeiro. Dre.pt. <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/44-a-2019-118950610>. Published 2019. Accessed August 10, 2022.

151. Lord S, Hardy J, Good P. Does Cannabidiol Have a Benefit as a Supportive Care Drug in Cancer?. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(4):514-525. doi:10.1007/s11864-021-00934-0

Anexos

Anexo 1 - Formações externas assistidas, tanto presenciais como online, ao longo do estágio curricular em farmácia comunitária.

FORMAÇÃO	LOCAL
Elgydium	Presencial - Farmácia
Laboratórios Cantabria (Heliocare)	Presencial - Farmácia
Laboratórios Cantabria (Elancyl)	Presencial - Farmácia
Ellen - tampões	Presencial - Farmácia
Bioderma (proteção solar)	Presencial - Farmácia
Laboratório Sanofi - Telfast [®] , dulcolax [®] e buscopan [®]	Presencial - Farmácia
Laboratórios Théa - Thealoz [®] Duo, Zabak [®] e Blephaclean [®]	Presencial - Farmácia
Lomexin [®]	Presencial - Farmácia
Flavia Nocta [®]	Presencial - Farmácia
Bepanthen Tattoo	Presencial - Farmácia
Avène Skin & Cancer	Presencial - Farmácia
Apresentação Arkopharma	Presencial - Porto
Apresentação Boehringer Ingelheim - Respimat [®]	Presencial - Vila Nova de Gaia
FAMA Webinar “Contraceção Hormonal Combinada”	Online

Anexo 2 - Ficha de Preparação do MM solução tópica de Minoxidil a 5%.



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Página 1 de 3

Medicamento:

Solução Tópica de Minoxidil 5%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm: 5 g (ml) de: Minoxidil
 Forma farmacêutica: Solução Data de preparação: 08-07-2022
 Número do lote: 028/22 Quantidade a preparar: 100,0g

Matéria-prima	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Minoxidil	200346	fagron	F.P. VIII	5,0g		5,0 g		
Propilenoglicol	211017-P-1	acofarma	F.P. VIII	20,0g		20g		
Água purificada	201124-T01-082326	fagron	F.P. VIII	10,0g		10g		
Álcool 96°	20/1015	HasseMed	F.P. VIII	65,0g		65g		

Preparação:

Rubrica do Operador

1.	Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2.	Após pesagem* das matérias-primas, misturar em matraz rolhado a água purificada, o propilenoglicol e o etanol a 96°.	
3.	Aquecer a mistura preparada em 2. em banho de água ** à temperatura de 50-60°C. Medir a temperatura desta mistura de forma a não ultrapassar os 50°C.	
4.	Dissolver o minoxidil na mistura obtida em 3.	
5.	Agitar até completa dissolução do minoxidil.	
6.	Desligar o banho de água e deixar a solução arrefecer lentamente.	
7.	Após arrefecimento total completar a massa em falta com etanol 96°C.	
8.	Filtrar a solução.	
9.	Acondicionar devidamente.	
10.		

Embalagem e equipamento

Tipo de embalagem: frasco de plástico redondo c/ vaporizador Capacidade do recipiente: 125 mL

Equipamento utilizado		
* BL. 01		
** BT. 01		

IMP.10.3

Rubrica do Director Técnico	Data

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar à temperatura ambiente em frasco bem fechado.	Operador: _____
Prazo de utilização: 2 meses (FGP A.I.48)	Operador: _____

Verificação:

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. Características organolepticas			
1.1. Cor	solução incolor		
1.2. Aspecto	solução límpida e transparente		
2. Quantidade	100g (+5%)		

Aprovado ☐ Rejeitado ☐

Supervisor: _____
Data: ____/____/____

Nome, morada e telefone do doente

Nome do prescriptor

Anotações

IMP.10.2

Rubrica do Director Técnico	Data

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-Primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Factor Multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida (g, mL)	Preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
minoxidil			1g	0,248000 €	x 5,0000 g	x 2,20	= 2,7280 €
Propilenoglicol			1g	0,007380 €	x 20,0000 g	x 1,90	= 0,2804 €
Água purificada			1g	0,001228 €	x 10,0000 g	x 1,90	= 0,0233 €
álcool 96º			1g	0,003930 €	x 65,0000 g	x 1,90	= 0,4854 €
					x	x	= - €
					x	x	= - €
					x	x	= - €
					x	x	= - €
Subtotal A							= 3,52 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacêutica	Quantidade	F(€)	Factor Multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Solução	100	5,11	x 3	= 15,330 €
Valor adicional				x	= - €
Subtotal B					= 15,33 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Materials de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor
Frasco plástico com vaporizador	1,4470 €	1	1,2	= 1,736 €
				= - €
				= - €
				= - €
				= - €
				= - €
Subtotal C				= 1,74 €

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3	26,7585851
+ IVA (6%)	1,605515106
D	28,364100206

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

Dispositivo	Preço Unitário	Quantidade	Valor
			= - €
			= - €
E			= - €

Preço final = **28,36 €**

Operador: _____

Supervisor: _____

IMP.10.3

Rubrica do Director Técnico

Data

Como prevenir e tratar uma alergia solar?

EVITAR A EXPOSIÇÃO AO SOL ENTRE AS 10H E AS 16H

EXPOSIÇÃO SOLAR DE FORMA GRADUAL NA PRIMAVERA E NO VERÃO

USAR ROUPAS DE PROTEÇÃO E FICAR À SOMBRA, SEMPRE QUE POSSÍVEL

APLICAR PROTETOR SOLAR DE LARGO ESPETRO E COM FPS MIN 30

REPLICAR DE FORMA UNIFORME E NA QUANTIDADE ADEQUADA A CADA DUAS HORAS OU A SEGUIR AO BANHO OU ATIVIDADE FÍSICA

APLICAR LOÇÕES HIDRATANTES, PARA AJUDAR A ALIVIAR A IRRITAÇÃO

SUPLEMENTOS ALIMENTARES COM PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES E ANTI-INFLAMATÓRIAS

Tomar 1 cápsula por dia, de manhã, durante o período de exposição solar, começando pelo menos 15 dias antes da 1ª exposição

Em caso de exposição prolongada, tomar 1 cápsula 4h após a primeira

PODE SER NECESSÁRIO O USO DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS E ANTI-HISTAMÍNICOS ORAIS

FAZER UMA ALIMENTAÇÃO RICA E VARIADA, COM O APOORTE ADEQUADO DE VITAMINA C E E

Produtos e Imagens: Fotolitra ISDIN Solar Allergy Protection Fluid 100+, Avene lotion, CeraVe moisturizer, HelioCare capsules, sunglasses, beach umbrella, palm trees, sun icon.

Annex 4 - Calculations of Sterile Tetracaine Eye Drops.

$$x = \frac{9 \cdot v}{10^3} - A \cdot a = \frac{9 \cdot 300}{10^3} - 0,16 \cdot 1,5 = 2,46 \text{ g of NaCl}$$

Where:

x = amount (g) of isotoning

V = volume of water with which the amount of substance “a” gives the isotonic solution, or the volume (mL) of the hypotonic solution.

A = data from the table for the NaCl equivalent of the corresponding substance.

a = amount (g) of the substance required to produce a given volume of dissolution of a given concentration.

Annex 5 - Calculations of Flecainide 25 mg.

60 x 25 = 1500 mg, which corresponds to 15 tablets (1 tablet = 100 mg)

60 x 0,2 g = 12 g

15 tablets = 4 g, so 8 g of lactose

Annex 6 - Calculations of Zinc acetate (with 25 mg of elemental zinc).

M (Zn (CH₃COO)₂ 2H₂O) = 219,49 g/mol

M (Zn) = 65,38 g/mol

1 mol Zn – 1 mol Zn (CH₃COO)₂ 2H₂O

1 capsule – 25 mg Zn

100 capsules – x x=2,500 g Zn

n (Zn) = m/M = 2,500/65,38 = 0,03824 mol

n (Zn) = n (Zn (CH₃COO)₂ 2H₂O) = 0,03824 mol

m (Zn (CH₃COO)₂ 2H₂O) = n x M = 0,03824 x 219,49 = 8,39 g

m (lactose) = 23,11 g

m (zinc acetate dihydrate+lactose) = 31,50 g

Annex 7 - Calculations of Oseltamivir 24 mg.

24 mg x 10 powders = 240 mg

1 capsule of oseltamivir = 30 mg

240 mg/ 30 mg = 8 capsules

10 powders x 0,2g = 2 g of lactose

Annex 8 - Calculations of Erythromycin 6,5 mg.

1 capsule of erythromycin = 250 mg

250 mg: 6,25 mg = 40 mg

40 mg x 0,2 g = 8g of lactose

Annex 9 - Laboratory results obtained during the period of hospitalization.

Laboratorijske pretrage

DATUM		31.1.22	7.2.22.	9.2.22.	10.2.22	11.2.22	12.2.22	14.2.22	16.2.22	18.2.22	21.2.22	1.3.22	4.3.22
PRETRAGA	(REFERENTNI RASPON)												
kreatinin	64-104 umol/L	85	71	99		144	140	138	130	216	207	475	561
GUK	4,4-6,4 mmol/L	5,5	8,9	8,3		9,1	6,5	7,3	7,4	5,8	5,9	5,2	5,8
Leukociti (x10 ⁹ /L)	3,4-9,7	8,9	22,19	35,23	25	24,61	29,45	29,37	33,56	26,62	19,26	16,27	17,66
Eritrociti (x10 ¹² /L)	4,34-5,72	5	3,4	4,1		3,0	3,2	3,0	2,8	2,8	2,7	2,7	3,1
Eritroblasti (%)	0		0	0,2		2,7	7,6	1,6	0,6	0,6	0,8	0,9	0,5
Neutrofili granulociti (%)	44-72		90,7	87,3		91,4	85,6	83,9	82,7	84	86,7	71,5	79,4
Prokalcitonin (ng/mL)	0-0,06		2,92	2,07	4,04	3,61	2,37	1,37	0,94	3,18	1,85	1,23	1,28
CRP (mg/L)	<5,0		142,9	104,8	486	491,2	240,5	345,4	390,7	355,3	329,3	247,8	181,8
Bilirubin (umol/L)	3-20		4,5			13,9	13,2	14,9		13,6	6,1		5,0
Urea (mmol/L)	2,8-8,3		7,3	9,3		14,5	17,9		16,7	25,2	28,4	38,9	42,7
GFR (prema CKD-EPI) (mL/min/1,73m ²)							48 (G3a)			28 (G4)	30 (G3b)	11 (G5)	
Natrij (mmol/L)	137-146		141	141		149	150	151	156	151	154	151	142
Kalij (mmol/L)	3,9-5,1	4,6	4,4	4,8		5,0	4,6	3,9	5,2	4,9	4,4	4,5	4,4

Anexo 10 - Panfleto utilizado como meio de divulgação da doença hiperidrose na FL.

Índice

1. O QUE É?
2. CAUSAS
3. ABORDAGEM DE TRATAMENTO
4. MEDIDAS PREVENTIVAS

EM CASO DE DÚVIDA,
CONSULTE O SEU MÉDICO OU
FARMACÊUTICO.



farmáciadalga

(+351) 22 377 1010
R. do Marquês de Sá da Bandeira
344, 4400-217 Vila Nova de Gaia,
<https://www.farmaciadalga.pt/>



HIPERIDROSE

Conheça o distúrbio patológico que apresenta um forte impacto no estilo de vida social e profissional e na saúde mental e emocional.

Outros sintomas que surjam associados não devem ser desvalorizados; nem tão pouco desprezar o tratamento médico em situações extremas.

O QUE É?

A transpiração desempenha um papel vital para os seres humanos, como forma de manter a temperatura corporal, responder ao stress emocional e auxiliar o metabolismo. Porém quando se verifica **sudorese além da fisiologicamente necessária**, ocorre a **hiperidrose**.

Pode ser classificada, de acordo com a causa da sudorese como **primária** (idiopática) ou **secundária** a medicamentos ou doenças e, de acordo com a distribuição do suor, em **sistémica** ou **localizada**.

CAUSAS

Existem essencialmente dois tipos de glândulas sudoríparas: **écrinas** e **apócrinas**.

As **glândulas écrinas** estão localizadas por todo o corpo, e produzem um suor mais líquido, transparente e inodoro. Respondem sobretudo ao aumento da temperatura, exercício e stress emocional. As **glândulas apócrinas** podem ser encontradas em áreas específicas do corpo, como as axilas, e produzem um suor mais viscoso e de odor desagradável. Estas glândulas são também mais suscetíveis a estímulos emocionais.

Assim, a hiperidrose pode ocorrer pelos seguintes motivos:

- Predisposição genética e características anatómicas;
- Doença (Parkinson, hipertireoidismo, diabetes mellitus, entre outras);
- Toma de medicamentos específicos;
- Tabagismo;
- Stress.

TRATAMENTO

ANTITRANSPIRANTES INTENSIVOS

- Especialmente indicados para a hiperidrose.
- Devem ser aplicados na pele seca na hora de dormir quando as taxas de suor são baixas e devem permanecer na pele durante 6 a 8 horas antes de ser lavada. As aplicações devem ser repetidas a cada 24 a 48 horas.
- De seguida, podem ser alternados com antitranspirantes para uso diário ou desodorizantes (que neutralizam o odor mas não possuem ação anti-transpirante).



Contém 20% de cloreto de alumínio, sendo indicado para todo o corpo e inclusivamente para o rosto.

Usar com precaução numa pele sensível (deve ser aplicado primeiro na mão e de seguida no rosto).



Contém 20% de cloreto de alumínio e sesquicloridrato de alumínio, 38% de ativos antimicrobianos e 4% de niacinamida; para reforçar a barreira cutânea e melhorar a sua tolerância.

Importante relembrar que os sais de alumínio são muito seguros, e nunca mostraram apresentar qualquer risco para a saúde humana (caso contrário não seriam permitidos).

TRATAMENTO MÉDICO

- Nos casos em que o uso de cosméticos adaptados não resolve a hiperidrose, poderá ser importante **consultar um dermatologista**.
- Dependendo do caso, o médico poderá proceder à prescrição de fármacos (**oxibutinina** e **glicopirrolato**), injeção com **toxina botulínica** (que dura alguns meses), **iontoforese** ou em casos impactantes, a **cirurgia**.
- Em alguns casos, estes procedimentos podem agravar a transpiração noutras zonas do corpo, pelo que todas as opções deverão ser discutidas e avaliadas com o especialista.

COMO PREVENIR?

- Realizar uma higiene adequada às necessidades;
- Evitar espaços sobrecarregados, provocações emocionais, alimentos condimentados e álcool;
- Evitar roupas apertadas, tecidos sintéticos e calçados oclusivos;
- Trocar frequentemente de meias e sapatos;
- Utilizar sapatos de couro, palmilhas absorventes, pó talco e meias de algodão ou lã;
- Depilar as axilas e virilhas com frequência, reduzindo a acumulação de suor nessas zonas;
- Nos dias mais quentes ou intensos, torna-se útil transportar na mala desodorizante e toalhetes.

Anexo 11 - Formação interna à equipa da Farmácia da Liga intitulada por “O recurso a canabinoides no tratamento de doentes com cancro”.



O RECURSO A CANABINOIDES NO TRATAMENTO DE DOENTES COM CANCRO

Sofia Lopes Cardoso

Agosto de 2022



ÍNDICE



1. A planta de cânábis
2. Sistema endocanabinoide
3. Fitocanabinoides e canabinoides sintéticos
4. Regulamentação da cânábis medicinal em Portugal e indicações terapêuticas
5. Aplicação de canabinoides em doentes com cancro
6. Principais limitações e futuro
7. Conclusão

2

A PLANTA DE CANÁBIS



Atualmente, a cânábis pode ser encontrada em todos os climas temperados e tropicais, exceto nas florestas tropicais húmidas.



China, Japão, Índia e Egito

Usada medicinalmente há milhares de anos

EUA, Inglaterra e Europa

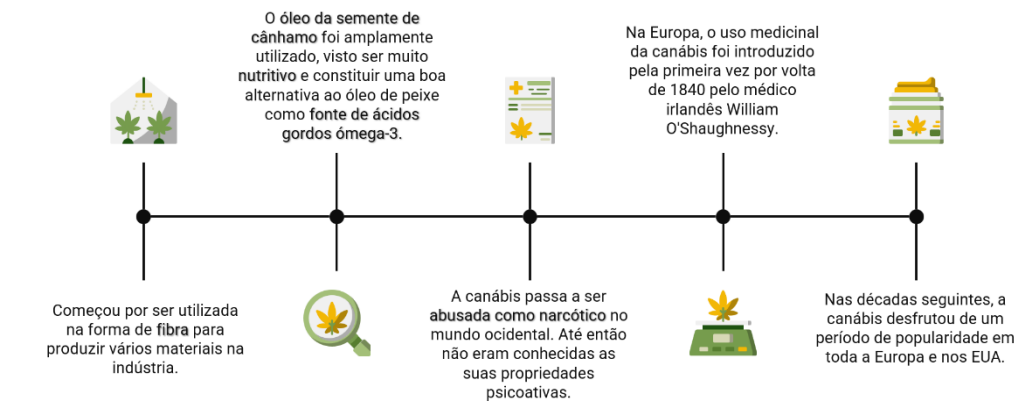
Usada mais recentemente, particularmente no século XIX

No auge da sua popularidade, dezenas de preparações medicinais estavam disponíveis, com indicações tão diversas quanto cólicas menstruais, asma, insónia, enxaquecas, infeção na garganta e abstinência do uso de ópio.

Porém, o controlo de qualidade não estava garantido, era difícil preparar um medicamento padronizado e seguro.

3

A PLANTA DE CANÁBIS

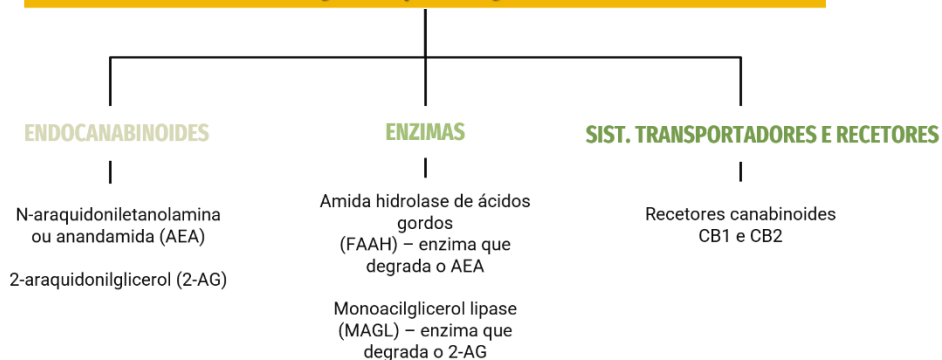


O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):885. Published 2022 Feb 10. doi:10.3390/cancers14040885
 Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412-420. doi:10.5740/jaoacint.18.0208
 Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):229-238. doi:10.31867/dcn.2020.22.3/reviroq

4

SISTEMA ENDOCANABINOIDE

É um sistema neuromodulador, que está envolvido na homeostase do corpo e afeta uma ampla gama de ações fisiológicas



Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. *J AOAC Int*. 2019;102(2):412-420. doi:10.5740/jaoacint.18.0208
 Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngeva W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472. Published 2021 Aug 31. doi:10.3390/ijms22179472

5

RECETORES CANABINOIDES

Pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G

RECETORES CB1

- Predominantemente presentes no SNC (cérebro e medula espinal), mas também é encontrado em tecidos e órgãos periféricos;
- Regulam funções como o sono, apetite, percepção do tempo, memória a curto prazo e coordenação;
- 10x mais abundantes no cérebro do que os recetores μ -opioides e podem atuar de forma sinérgica para aumentar os efeitos analgésicos dos opioides;
- Responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinoides.



RECETORES CB2

- Presentes em células imunes e hematopoiéticas, mas também encontrados em tecidos e órgãos periféricos;
- A sua estimulação tem efeitos imunomoduladores e pode influenciar a dor, a inflamação e o dano tecidual;
- A sua ativação medeia efeitos imunossupressores, atenuando a resposta inflamatória autoimune e, assim, limitando a lesão tecidual.

O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):885. Published 2022 Feb 10. doi:10.3390/cancers14040885
 Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: gender, age, and biomarker. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(2):297-309. doi:10.1038/s41401-019-0210-0
 Turcotte C, Blanchet ML, Laviolette M, Flannan N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2015;302(2):4449-4470. doi:10.1007/s00018-015-2300-4

6

PRINCIPAIS CANABINÓIDES

Endocannabinóides (Obtidos biologicamente)	Fitocannabinóides (Obtidos da planta)	Canabinóides Sintéticos (Obtidos em laboratório)
- Anandamida (AEA) 2-Araquidonilglicerol (2-AG)	Δ^9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) - Canabidiol (CBD) Δ^8-tetrahydrocannabinol (Δ^8-THC) - Canabinol (CBN) - Canabicromeno (CBC) - Canabigerol (CBG)	- Dronabinol - Nabilona

Filippu LE, Ababei DC, Alsea-Shabul T, et al. Major Phytocannabinoids and Their Related Compounds: Should We Only Search for Drugs That Act on Cannabinoid Receptors? *Pharmacol.* 2021;13(1):1623. Published 2021 Nov 1. doi:10.3390/pharmacol13111623
O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):805. Published 2022 Feb 19. doi:10.3390/cancers14040805
Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Perspective. *Front Public Health*. 2018;6:162. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fpubh.2018.00162
Mills B, Yapen A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):59-62. doi:10.1097/MAJ.0000000000000466

7

PRINCIPAIS CANABINÓIDES

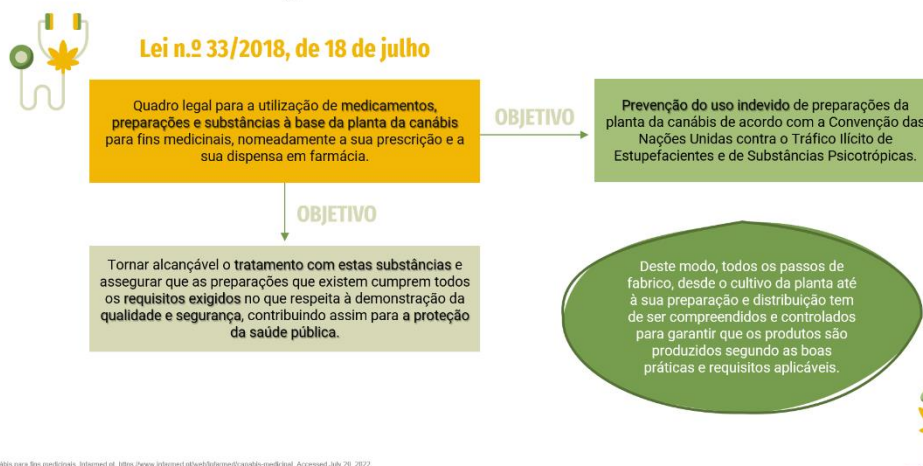
Endocannabinóides (Obtidos biologicamente)	Fitocannabinóides (Obtidos da planta)	Canabinóides Sintéticos (Obtidos em laboratório)
•AEA é agonista parcial de alta afinidade para os receptores CB1 e praticamente inativo nos receptores CB2. •2-AG atua como um agonista total em ambos os receptores com afinidade moderada a baixa. •Interagem com outros tipos de receptores, nomeadamente o TRPV1, ativado pelo AEA (envolvido na transmissão sináptica e na regulação da dor).	•Na planta, existem principalmente como precursores carboxílicos (THCA e CBDA) e são descarboxilados por ação da luz ou do calor durante o armazenamento ou aquecimento. •O Δ^9-THC é o canabinoide mais potente e com ação psicoativa. É agonista parcial dos receptores CB1 e CB2. Origina, de forma dose-dependente, analgesia, relaxamento muscular, antiemese e estimulação do apetite. •O CBD é o 2º fitocanabinoide mais abundante. É agonista parcial do recetor CB2 e apresenta uma afinidade cerca de 100 vezes menor que o Δ^9-THC para os receptores CB1, sendo por isso desprovido de atividade psicotrópica. Possui propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas, neuroprotetoras e possivelmente anti-inflamatórias e imunomoduladoras.	•Foram usados para investigar possíveis efeitos terapêuticos e estudar a farmacologia do recetor canabinoide. •No início dos anos 2000, começaram a ser produzidos comercialmente e de forma ilícita. •Apresentam diferenças quanto à seletividade, potencia e função e estão associados a maiores taxas de toxicidade e internamentos hospitalares que os fitocannabinóides. •Estão a converter-se num grave problema de saúde pública devido não só ao seu uso crescente, mas também à sua toxicidade imprevisível e ao potencial de abuso. •Desenvolvidos pela indústria farmacêutica na tentativa de encontrar fármacos para o tratamento de diversas patologias (como o dronabinol e a nabilona).

TRPV1 - recetor vanilóide 1; THCA - Δ^9 -ácido tetrahydrocannabinóico; CBDA - ácido canabidiólico

Filippu LE, Ababei DC, Alsea-Shabul T, et al. Major Phytocannabinoids and Their Related Compounds: Should We Only Search for Drugs That Act on Cannabinoid Receptors? *Pharmacol.* 2021;13(1):1623. Published 2021 Nov 1. doi:10.3390/pharmacol13111623
O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):805. Published 2022 Feb 19. doi:10.3390/cancers14040805
Cohen K, Weinstein AM. Synthetic and Non-synthetic Cannabinoid Drugs and Their Adverse Effects-A Review From Public Health Perspective. *Front Public Health*. 2018;6:162. Published 2018 Jun 7. doi:10.3389/fpubh.2018.00162
Mills B, Yapen A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):59-62. doi:10.1097/MAJ.0000000000000466

8

REGULAMENTAÇÃO DA CANÁBIS MEDICINAL EM PORTUGAL



Cannabis para fins medicinais. *Intermed.pt*. <https://www.intermed.pt/web/intermed/cannabis-medical>. Accessed July 26, 2022.

REGULAMENTAÇÃO DA CANÁBIS MEDICINAL EM PORTUGAL



Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro

É necessária uma autorização de colocação no mercado (ACM) pelo INFARMED, para comercializar produtos à base de canábis para fins medicinais

ASSIM

O INFARMED definiu uma lista limitada de indicações terapêuticas (próximo slide) presentes na Deliberação n.º 11/CD/2019, de 31 de janeiro.



Sendo de destacar que, de acordo com os conhecimentos atuais, a canábis medicinal não tem nenhum papel a desempenhar na cura das doenças, mas pode reduzir os sintomas que causam.

A dispensa farmacêutica destes produtos segue as regras aplicáveis aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Deste modo, só pode ser realizada na farmácia mediante apresentação de receita médica e o farmacêutico no ato da dispensa deve disponibilizar ao doente as instruções necessárias à correta utilização do produto.

Canábis para fins medicinais. Infarmed.pt: <https://www.informed.pt/web/infarmedcanabis-medical>. Accessed July 26, 2022.

10

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS APROVADAS PARA AS PREPARAÇÕES E SUBSTÂNCIAS À BASE DA PLANTA DA CANÁBIS



Espasticidade

associada à esclerose múltipla ou lesões da espinhal medula



Náuseas e vômitos

resultantes da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C



Estimulação do apetite

nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA



Glaucoma resistente à terapêutica



Dor crónica

associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso (dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémino ou após herpes zoster)



Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância

Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut



Síndrome de Gilles de la Tourette



Canábis para fins medicinais. Infarmed.pt: <https://www.informed.pt/web/infarmedcanabis-medical>. Accessed July 26, 2022.

TABELA SÍNTESE DOS MEDICAMENTOS À BASE DE CANABINÓIDES EM PORTUGAL

Nome comercial	Canabinoide(s)	Indicações terapêuticas	Via de administração	Estado
Marinol ®	Dronabiol (THC sintético)	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos e estimulação do apetite em doentes com SIDA	Oral	Comercializados nos EUA e Canadá. Aprovado, mas descontinuado em Portugal.*
Syndros ®		Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos		
Cesamet ®	Nabilona (Análogo sintético do THC)	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos	Spray oral	Comercializado em Portugal, desde a sua aprovação em 2012 pelo INFARMED
Sativex ®	Δ9-THC+CBD	Rigidez muscular na esclerose múltipla		
Epidiolex ®	CBD	FDA: Adjuvante das crises convulsivas associadas à Síndrome Lennox-Gastaut (SLG) e à Síndrome de Dravet (SD)	Oral	Aprovado pela FDA em 2018. Aguarda aprovação pela EMA

*Marinol® foi o único aprovado em Portugal pelo INFARMED, mas encontra-se descontinuado pelo laboratório farmacêutico, não por razões de segurança.

Silva, G, Fonseca B, Soares A, Teixeira N. Canábis e canabinóides para fins medicinais. Revista Portuguesa De Farmacoterapia. 2019; 11(1): p.21-31. <https://doi.org/10.26759/rfp.v11i1.218>

12

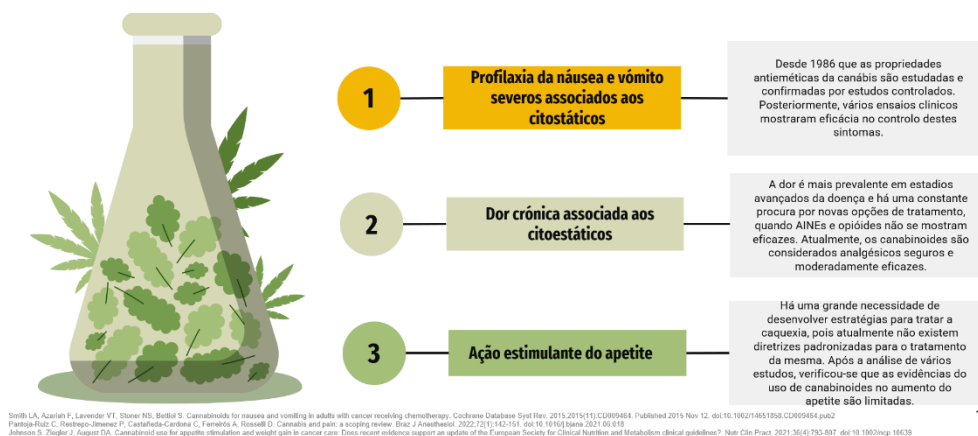
TABELA SÍNTESE DOS MEDICAMENTOS À BASE DE CANABINOIDES EM PORTUGAL

Nome comercial	Canabinoide(s)	Indicações terapêuticas	Via de administração	Estado
Tilray Flor Seca THC 18®	Δ9-THC +CBD	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos e para HIV e hepatite; Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; Rigidez muscular relacionada com a EM ou lesões medulares; dor crónica (doença oncológica, dor neuropática, nevralgia do trigémino ou após herpes zoster); Síndrome de Gilles de la Tourette; Glaucoma resistente à terapêutica.	Inalação por vaporização	Comercializado em Portugal, desde a sua aprovação em 2021 pelo INFARMED.

Canábido para fins medicinal. Informed.pt. <https://www.informed.pt/web/infarmed/canabis-medical>. Accessed July 20, 2022. Resumo das características do medicamento Tilray Flor Seca THC 18.

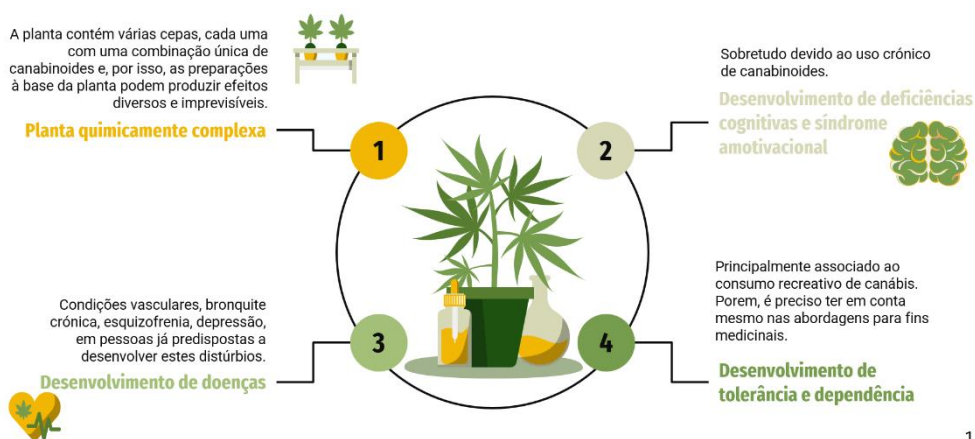
13

APLICAÇÃO DE CANABINOIDES EM DOENTES COM CANCRO



14

PRINCIPAIS LIMITAÇÕES E FUTURO



15

PRINCIPAIS LIMITAÇÕES E FUTURO

Contém compostos carcinogénicos, o que confere uma desvantagem neste tipo de via de administração. Daí que tenham aparecido métodos alternativos, como os vaporizadores.



Cigarros de cânabís



Em doses elevadas, os canabinoides são inibidores fracos do citocromo P450.

Uso concomitante de canabinoides com outros fármacos

Possibilidade de risco aumentado no atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença. O THC devido às suas propriedades lipofílicas atravessa a barreira placentária.

Canabinoides durante a gravidez

Nos estudos clínicos existe uma variedade extensa de formulações, doses e intervalos de dosagem e populações heterogêneas, o que dificulta a adoção de um tratamento padronizado e causa hesitação nos médicos quanto à sua prescrição

Dificuldades na interpretação das evidências e hesitação dos profissionais de saúde



Bridgeman MS, Abazia DT. Medical Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. P T. 2017;42(3):180-188.
 Underner M, Urban T, Perrot J, de Chazeron I, Neuvic JC. Cannabis et cancer bronchique [Cannabis smoking and lung cancer]. Rev Mal Respir. 2014;31(5):488-498. doi:10.1016/j.rmr.2013.12.002
 Silva, O, Fonseca B, Soares A, Teixeira N. Cânabís e canabinóides para fins medicinais. Revista Portuguesa De Farmacoterapia. 2019; 11(1): p.21-31. https://doi.org/10.25756/rp.f.v11i1.210
 Lord S, Hardy J, Good P. Does Cannabidiol Have a Benefit as a Supportive Care Drug in Cancer? Can Treat Options Oncol. 2022;23(4):514-520. doi:10.1007/s11864-021-00534-4

16

CONCLUSÃO



A cânabís tem uma longa história de uso

Desde o seu início como uma planta industrial de fibra até aos dias de hoje que tem vindo a ser mais aceite pelas propriedades medicinais.

A cânabís inclui centenas de compostos

Desde canabinoides a terpenos, sendo o canabinoide mais proeminente o Δ^9 -THC, com o CBD a ganhar cada vez mais importância nas pesquisas recentes.

Inúmeras indicações para o seu uso com evidências científicas da sua eficácia

Embora sejam necessários estudos mais intensivos, ao nível de modos de administração, segurança em grupos específicos e fatores influenciadores de efeito

É eficaz no tratamento de vários dos sintomas e sinais associados ao cancro

Os doentes cada vez mais procuram por produtos à base de cânabís. Deste modo, cabe aos profissionais de saúde estar informados sobre a crescente base de evidências e manter a mente aberta.

O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. Cancers (Basel). 2022;14(4):885. Published 2022 Feb 10. doi:10.3390/cancers14040885
 Wampers LF, Thacker BL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. J AGAG int. 2019;10(22):413-420. doi:10.5140/jagacint.19.0208

17

Anexo 12 - Tabela síntese dos medicamentos à base de canabinoides em Portugal.

Nome comercial	Canabinoide(s)	Indicações terapêuticas	Via de administração	Estado
Marinol®	Dronabiol (THC sintético)	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos e estimulação do apetite em doentes com SIDA	Oral	Comercializados nos EUA e Canadá. Aprovado, mas descontinuado em Portugal. *
Syndros®				
Cesamet®	Nabilona (Análogo sintético do THC)	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos		
Sativex®	$\Delta 9$ -THC+CBD	Rigidez muscular na esclerose múltipla	Spray oral	Comercializado em Portugal, desde a sua aprovação em 2012 pelo INFARMED
Epidiolex®	CBD	FDA: Adjuvante das crises convulsivas associadas à Síndrome Lennox-Gastaut (SLG) e à Síndrome de Dravet (SD)	Oral	Aprovado pela FDA em 2018. Aguarda aprovação pela EMA
Tilray Flor Seca THC 18®	$\Delta 9$ -THC +CBD	Náuseas e vômitos associados a tratamentos oncológicos e para HIV e hepatite; Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; Rigidez muscular relacionada com a EM ou lesões medulares; dor crónica (doença oncológica, dor neuropática, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster); Síndrome de Gilles de la Tourette; Glaucoma resistente à terapêutica.	Inalação por vaporização	Comercializado em Portugal, desde a sua aprovação em 2021 pelo INFARMED.

*Marinol® foi o único aprovado em Portugal pelo INFARMED, mas encontra-se descontinuado pelo laboratório farmacêutico, não por razões de segurança.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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