

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Hugo Alexandre Coelho da Silva

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Hugo Alexandre Coelho da Silva

Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E.

2 de março de 2022 a 30 de abril de 2022

Farmácia Fernandes Lopes

4 de maio de 2022 a 9 de setembro de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva

Monitor Farmácia comunitária: Dr.^a Alexandra Sofia Fernandes Lopes

Monitor Farmácia hospitalar: Dr.^a Berta Rodrigues de Oliveira

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 9 de outubro de 2022

Hugo Alexandre Coelho da Silva

Agradecimentos

Em 2017, concretizava a minha entrada na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Não sabia o que esperar, mas sentia o orgulho de ter concretizado o desejo de entrar nesta instituição. Agora, em 2022, termino este caminho. Levo comigo muitas memórias e pessoas. Todos aqueles com que me cruzei, ensinaram-me algo e fizeram-me crescer. Por isso, agradeço:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e a todos os professores e funcionários desta instituição. Obrigado por todo o conhecimento transmitido e por todas as lições que me ensinaram. Todos tiveram um papel preponderante na minha formação académica e quanto cidadão.

À minha orientadora, Professora Doutora Lucília Saraiva, que demonstrou sempre disponibilidade para me ajudar e me guiou ao longo destes 6 meses. Agradeço igualmente à Comissão de Estágios da FFUP por me ter proporcionado estas duas experiências em farmácia comunitária e hospitalar.

À Dr.^a Berta Oliveira, monitora do meu estágio em farmácia hospitalar, à Dr.^a Isabel Grilo, à Dr.^a Carla Lourenço e a todos os funcionários do Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. Obrigado por me terem recebido tão bem e por todo o conhecimento e ideias que me transmitiram.

À Dr.^a Sofia Lopes, monitora do meu estágio em farmácia comunitária, e a toda a equipa da Farmácia Fernandes Lopes, Dr. Valter, Dr.^a Mariana e Dr.^a Carla. Obrigado por me terem feito sentir em casa, aprendi muito com cada um de vocês e reconheço que termino o estágio pronto para qualquer desafio.

À Associação Cura +, que me permitiu crescer enquanto ser humano e desenvolver competências muito importantes enquanto profissional de saúde. “Um gesto pode mudar uma vida”, foi este o mote que sempre nos guiou e que levo para a minha vida e prática profissional.

À Tuna de Farmácia do Porto, por todas as pessoas e lugares que conheci, e por me ter mostrado outra vertente da vida académica

Aos meus amigos, com os quais partilhei esta alucinante viagem. Obrigado por todas as vivências partilhadas e por toda a entajuda que foi fundamental para hoje estar aqui.

À Margarida, uma pessoa especial com a qual pude sempre contar e que sempre acreditou em mim e nas minhas capacidades. Partilhamos esta fase da nossa vida, partilhamos tristezas e alegrias, crescemos juntos ao longo de todo este caminho. Obrigado pela paciência, apoio e por toda ajuda que me deste, foi muito importante para conseguir chegar até aqui.

A toda a minha família, em especial ao meu pai, à minha mãe, ao meu irmão e à minha avó, que sempre depositaram confiança em mim, que me apoiaram nos momentos mais difíceis e que festejaram comigo todas as minhas conquistas. Proporcionaram-me todas as condições para que pudesse ter sucesso e transmitiram-me todos os valores essenciais para ser um bom ser humano. Também quero agradecer ao meu avô. Embora não esteja aqui comigo, era desejo dele um dia ver-me formado e sei que está orgulhoso neste momento, esteja onde estiver.

Um obrigado não chega para agradecer tudo que fizeram por mim.

Resumo

A última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem como objetivo a consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso no contexto de prática profissional, através da realização do estágio curricular. Deste modo, realizei, durante dois meses (de 2 de março a 30 de abril de 2022) o estágio curricular em farmácia hospitalar, no Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E., e durante quatro meses (de 4 de maio a 9 de setembro de 2022) o estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia Fernandes Lopes.

Durante o estágio no Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. tive a oportunidade de contactar diretamente com o papel do farmacêutico hospitalar numa unidade de saúde especializada em doenças psiquiátricas. Deste modo, desenvolvi três atividades focadas principalmente em casos clínicos e na correta utilização de medicamentos. A primeira atividade teve como objetivo a pesquisa da compatibilidade dos fármacos presentes numa prescrição médica com a administração por sonda nasogástrica. A segunda atividade incidiu na procura de base científica para sustentar a utilização de atropina por via sublingual no tratamento da sialorreia secundária à clozapina. Por último, a terceira atividade teve como objetivo perceber quais as propriedades da *Ginkgo biloba* como permitem a sua utilização como abordagem terapêutica em Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos.

Aquando do estágio curricular na Farmácia Fernandes Lopes, pude acompanhar o trabalho desempenhado pelo farmacêutico comunitário e seu o impacto na sociedade. Neste contexto, realizei igualmente três atividades baseadas na deteção de possíveis patologias e na promoção da saúde do utente. Com efeito, desenvolvi um folheto informativo sobre o Pé Diabético, dinamizei um rastreio cardiovascular e acompanhei durante algumas semanas um paciente com colesterol elevado.

O presente relatório subdivide-se, fundamentalmente, em duas partes. A primeira consiste na contextualização de ambos os estágios curriculares, na descrição das atividades desenvolvidas em cada uma das instituições, e também exemplos de algumas que desenvolvi de forma autónoma e que exigiram uma breve pesquisa. A segunda parte contém os temas desenvolvidos ao longo do estágio curricular em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária, que surgiram de necessidades e problemas detetados. O primeiro tema surgiu com a recente introdução da cariprazina, um antipsicótico, no formulário do Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. Assim, foi importante perceber quais as vantagens e desvantagens da utilização deste fármaco em detrimento de outro antipsicótico já existente. Com o segundo tema, pretendi abordar uma questão cujo interesse tem sido crescente, a utilização de canabinóides na terapêutica. Por último, devido ao grande volume de dispensa de medicamentos veterinários durante o estágio em farmácia comunitária, abordei a utilização de métodos contraceptivos não-cirúrgicos em animais domésticos.

Índice geral

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Índice de Anexos	vi
Índice de Figuras	vi
Índice de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas	vii
PARTE 1	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do Estágio Curricular	1
2. Cronograma e respetiva explicação	2
3. Atividade 1 – Folheto informativo acerca do Pé Diabético	4
4. Atividade 2 – Rastreio cardiovascular	6
5. Atividade 3 – Acompanhamento do paciente com colesterol elevado	8
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma de atividades	11
3. Atividade 1 – Administração de medicamentos por sonda	12
4. Atividade 2 – Tratamento de sialorreia secundária à clozapina	14
5. Atividade 3 – Utilização de <i>Ginkgo biloba</i> como abordagem terapêutica em Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos	16
PARTE 2	18
1. Temas desenvolvidos	18
1.1. Introdução hospitalar da cariprazina	18
1.2. Utilização de canabinóides na terapêutica	27
1.3. Métodos contraceptivos não-cirúrgicos para animais domésticos	36
Conclusão Global	42
Bibliografia	43
Anexos	48
Anexo 1 - Folheto informativo sobre “Pé Diabético”	48
Anexo 2 - PowerPoint “Utilização de canabinóides na terapêutica” apresentado na Farmácia Fernandes Lopes	49

Índice de anexos

Anexo 1 – Folheto informativo sobre “Pé Diabético”	48
Anexo 2 - PowerPoint “Utilização de canabinóides na terapêutica” apresentado na Farmácia Fernandes Lopes	49

Índice de figuras

Figura 1 - Processo de oxidação da dopamina e enzimas envolvidas na neutralização das espécies reativas de oxigénio	17
Figura 2 - Distribuição dos diferentes recetores de dopamina pelo cérebro	19
Figura 3 - Mecanismo associado aos sintomas negativos	23
Figura 4 - Metabolização da cariprazina	24
Figura 5 - Estrutura química dos principais fitocannabinóides	28
Figura 6 - Estrutura química dos principais endocannabinóides	30
Figura 7 - Representação esquemática da produção de endocannabinóides	31
Figura 8 - Representação esquemática do decapeptídeo GnRH nos mamíferos	36
Figura 9 - Estrutura química do acetato de megestrol	40

Índice de tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária	2
Tabela 2 - Valores de referência de pressão arterial	6
Tabela 3 - Valores de referência de glicemia	7
Tabela 4 - Cronograma das atividades realizadas no Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E	11
Tabela 5 - Prescrição médica e compatibilidade com administração por sonda nasogástrica	13
Tabela 6 -Intervenções farmacológicas <i>off-label</i> para o tratamento da sialorreia secundária à clozapina 15	
Tabela 7 - Tipo de recetor e seus efeitos desejados e secundários associados	20
Tabela 8 - Classificação dos APGs segundo o Britais National Formulary (BNF)	21
Tabela 9 - Mecanismos farmacodinâmicos mais significativos nos ASGs	22
Tabela 10 - Outros fármacos à base de canabinóides	34

Lista de abreviaturas

2-AG - *2-aracdonil glycerol*

AA – Ácido araquidónico

AEA - Anandamida

AM - Acetato de megestrol

AP – Antipsicóticos

APGs - Antipsicóticos de primeira geração

ASGs - Antipsicóticos de segunda geração

cAMP – Adenosina monofosfato cíclico

CB1 – Recetor canabinóide tipo 1

CB2 - Recetor canabinóide tipo 2

CBD – Canabidiol

CBN – Canabinol

c-HDL – Colesterol associado à HDL

CIM – OF - Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos

c-LDL – Colesterol associado à LDL

Css - *Steady-state concentration*

DCAR - Desmetil-cariprazina

DDCAR - Didesmetil-cariprazina

DM – Diabetes mellitus

DMIF - Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos

DMT1 – Diabetes mellitus tipo 1

DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2

EM – Esclerose múltipla

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

FAAH – Hidroláse de amidas de ácidos gordos

FSH - Hormona foliculoestimulante

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GH – Hormona do crescimento

GI - Trato gastrointestinal

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas

GPCRs - Recetores acoplados à proteína G

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

HML – Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E.

HTA – Hipertensão arterial

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LH - Hormona luteinizante

MAGL – Lípase monoacilglicerol

MAPKs - Proteína cinases ativadas por mitogénio

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

NE – Nutrição entérica
OMS - Organização Mundial da Saúde
PAD – Pressão arterial diastólica
PAS – Pressão arterial sistólica
PNV – Plano Nacional de Vacinação
RCM - Resumo das Características do Medicamento
ROS - *Reactive Oxygen Species*
SNC - Sistema nervoso central
SNS – Serviço Nacional de Saúde
THC – Tetrahydrocannabinol
VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
VMAT2 - Transportadores vesiculares de monoaminas 2
ZP – Zona pelúcida
 Δ^9 -THC - Δ^9 -tetrahydrocannabinol

Parte 1

Secção A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Fernandes Lopes, fundada em 1980 e localizada na Rua Padre Manuel Pinho Pinhal, nº 893, com o código postal 4510-050 Jovim, concelho de Gondomar.

A Farmácia Fernandes Lopes encontra-se numa localização privilegiada, tratando-se do único estabelecimento deste tipo numa freguesia com cerca de 11 mil habitantes. Possui nas suas proximidades os serviços dos CTT, a Junta de Freguesia e a Escola Básica de 1º CEB do Outeiro. Além disso, esta é uma zona predominantemente rural, com uma população bastante envelhecida. Deste modo, os clientes predominantes são os doentes polimedicados (na sua grande maioria, entre os 45 e os 85 anos) e os profissionais da agricultura e pecuária. Esta farmácia tem como principal atividade a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), contudo, a dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médico-veterinária constitui igualmente uma realidade com a qual se contacta diariamente.

A Farmácia Fernandes Lopes disponibiliza vários serviços aos seus utentes, nomeadamente medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, triglicéridos, colesterol total e glicémia capilar), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), assim como consultas de nutrição e podologia, ambas com periodicidade mensal.

A equipa da Farmácia Fernandes Lopes é constituída pela diretora técnica, Dr.^a Maria Júlia Fernandes Lopes, e por cinco farmacêuticos, Dr.^a Sofia Lopes, Dr. Valter Freitas, Dr.^a Mariana Vilar, Dr.^a Carla Angelina e Dr.^a Ana Cláudia Barbosa.

O estágio curricular em farmácia comunitária teve a duração de 4 meses, de 4 de maio a 9 de setembro de 2022, coincidindo com um período de abrandamento das infeções por SARS-Cov-2 e a retirada de algumas medidas restritivas, nomeadamente a não obrigatoriedade de utilização de máscara em farmácias.

2. Cronograma de atividades e respetiva explicação

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária

Atividades	Período				
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Realização, receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓
Verificação de prazos de validade e devolução de medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento supervisionado		✓			
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos			✓	✓	✓
Aconselhamento farmacêutico			✓	✓	✓
Dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde			✓	✓	✓
Aconselhamento e dispensa de outros produtos			✓	✓	✓
Processamento de receituário e faturação			✓	✓	✓
Rastreio cardiovascular				✓	
Formações	✓	✓	✓	✓	

Durante a realização do estágio curricular em farmácia comunitária tive a oportunidade de realizar as atividades indicadas na tabela 1.

Durante o mês de maio, a realização, receção e confirmação de encomendas, bem como o armazenamento dos medicamentos, foram as principais tarefas realizadas. Este processo foi essencial para iniciar o contacto com os nomes comerciais dos medicamentos, bem como para associar as substâncias ativas às respetivas indicações terapêuticas. Adicionalmente, a realização do inventário e a verificação dos prazos de validade foram igualmente duas atividades muito importantes para a minha familiarização com os medicamentos disponíveis e o modo de organização da Farmácia Fernandes Lopes. Deste modo, fui integrando os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de curso. No final do mês indicado, iniciei o contacto com os utentes da farmácia, assistido aos atendimentos realizados pelos farmacêuticos. Esta atividade permitiu-me não só contactar com o *Sifarma*, sistema informático da Farmácia Fernandes Lopes, mas também perceber qual a

melhor abordagem a ter ao balcão, de forma a realizar o melhor atendimento possível e corresponder às necessidades de cada pessoa.

No mês de junho, iniciei os atendimentos com supervisão. Esta experiência revelou-se uma excelente oportunidade para esclarecer dúvidas relativas à receção de prescrições médicas e validação das mesmas, ao aconselhamento farmacêutico e ao próprio sistema informático. Além disso, o facto de estar mais tempo na zona de atendimento possibilitou-me um maior contacto com medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de venda livre.

Nos restantes meses, ou seja, julho, agosto e setembro, realizei atendimentos de forma autónoma. Nesta fase, tive oportunidade de contactar com o aconselhamento e dispensa de produtos farmacêuticos de uso veterinário. A principal dificuldade que senti durante este período foi o aconselhamento de suplementos alimentares e produtos de dermocosmética, uma vez que existe uma grande variedade dos mesmos no mercado atual. Contactei também com o processamento de receituário e faturação juntamente com o farmacêutico a quem essa tarefa se encontrava atribuída. Para além disso, aprendi e realizei de forma autónoma a medição de parâmetros bioquímicos, mais especificamente glicemia capilar, colesterol total e pressão arterial, o que culminou com a realização de um rastreio cardiovascular no dia 11 de agosto.

Ao longo de todo o estágio curricular na Farmácia Fernandes Lopes tive oportunidade de assistir a várias formações ministradas por outras entidades, nomeadamente *Pharma Nord*, *Eucerin*, *Naos*, *Bayer* e *Patta*. Estas formações permitiram-me não só conhecer novos produtos, mas também perceber em que situações é que os devemos aconselhar e todos os cuidados a ter na sua utilização.

3. Atividade 1 - Folheto informativo acerca do Pé Diabético

Uma das principais responsabilidades do farmacêutico é a educação e promoção para a saúde da população. Deste modo, o atendimento em farmácia comunitária permitiu-me contactar diretamente com a sociedade e verificar quais as doenças mais comuns, principalmente em idades mais avançadas. Deste modo, uma parte significativa dos fármacos dispensados eram direcionados ao controlo da diabetes mellitus (DM). Esta constatação fez-me ter especial atenção a esta patologia, bem como a uma das suas principais complicações, o pé diabético.

Desenvolvimento

A DM constitui uma doença endócrina na qual estão envolvidas as hormonas produzidas pelas células β dos ilhéus de Langerhans existentes no pâncreas. Esta patologia desenvolve-se quando o pâncreas não tem capacidade de produzir insulina suficiente ou quando o organismo não tem capacidade de utilizar de forma eficaz a insulina produzida. A diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) consiste na ausência completa de produção de insulina, uma vez que ocorre a destruição das células β em resultado de uma resposta autoimune associada. O diagnóstico da DMT1 é mais comum na infância. A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) caracteriza-se pela disfunção das células β produtoras de insulina e/ou pela resistência periférica do organismo à insulina produzida. A DMT2 surge frequentemente associada a um estilo de vida inadequado, sendo que o seu diagnóstico é realizado geralmente entre os 60 e os 79 anos. A hiperglicemia crónica é o efeito mais comum da DM e a principal causa do aparecimento de complicações associadas, sobretudo a nível ocular, renal, vasos sanguíneos e nervos periféricos. Além disso, o sistema imunitário do indivíduo com DM pode ser severamente afetado, predispondo-o para a inflamação crónica, degradação progressiva dos tecidos e diminuição da reparação tecidual.¹

O pé diabético é uma das complicações tardias mais frequentes na DM. Nestes pacientes, os problemas ao nível dos pés são consequência dos efeitos de três fatores – a doença vascular periférica (os vasos sanguíneos ficam estreitados e endurecidos, o que complica a circulação), a neuropatia (a DM acelera a destruição dos neurónios que transportam a informação até aos membros inferiores e o indivíduo perde alguma ou a totalidade da sensibilidade dos pés) e suscetibilidade às infeções que podem levar ao aparecimento de lesões.²

Desta forma, desenvolvi um folheto informativo relativo ao pé diabético (Anexo 1). Este documento foi distribuído à população em geral, mas principalmente a indivíduos cujas prescrições médicas continham medicação para controlo da DM. Neste folheto estão descritos não só os sintomas e as características desta complicação, mas são apresentadas igualmente as medidas preventivas e comportamentos a serem evitados. Entre estas medidas preventivas destaca-se o controlo rigoroso da glicemia, da pressão arterial e do colesterol, uma vez que estes parâmetros são fundamentais para evitar o aparecimento de qualquer complicação da DM. Contudo, e mais especificamente em relação ao pé diabético, é muito importante observar os pés diariamente, verificando o aparecimento de manchas, feridas, gretas, entre outras lesões.^{2,3} A lavagem dos pés deve ser realizada com água morna e corrente, com um sabonete de pH neutro. Posteriormente, a secagem dos pés deve ser feita de forma imediata com uma toalha de algodão de cor clara, de forma a detetar facilmente qualquer líquido ou sangue proveniente de uma ferida. É importante ter em especial atenção a zona interdigital, visto

que esta parte do corpo não pode permanecer húmida durante longos períodos. Semanalmente, é necessário limar as unhas a direito com uma lima de cartão e utilizar uma lixa de pés para as calosidades.^{2,3}

Conclusão

O pé diabético constitui uma das principais complicações da DM e pode levar a graves consequências para estes doentes. Este tipo de manifestações evoluem de forma silenciosa e muitas vezes já estão instaladas quando são detetadas. Contudo, é possível reduzir os danos através de um controlo rigoroso da glicemia, da pressão arterial e do colesterol, bem como com a adoção de outros comportamentos preventivos.

Com esta atividade fiquei a conhecer melhor a DM, bem como uma das suas principais complicações, o pé diabético. Esta informação permitiu-me desenvolver um atendimento personalizado aos utentes, alertando-os para este problema. Assim, enquanto futuro farmacêutico, tive um papel relevante na educação para a saúde da população.

4. Atividade 2 – Rastreo cardiovascular

As doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de morte prematura em Portugal.⁴ Os principais fatores de risco cardiovascular, sobre os quais é possível atuar, são o sedentarismo, hipertensão arterial, tabagismo, stress, obesidade, diabetes e dislipidemia. O rastreio e o diagnóstico médico são fundamentais para avaliar o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Quanto mais precoce é o diagnóstico, maiores são as possibilidades de impedir o aparecimento ou o agravamento de doença cardiovascular.⁵

As farmácias comunitárias são espaços de saúde que se encontram espalhados por todo o país, o que permite o contacto mais acessível junto da população. Deste modo, estes estabelecimentos têm um papel fundamental no rastreio de doenças cardiovasculares, o que se reflete na valorização do farmacêutico pela sociedade.

Durante o estágio curricular na Farmácia Fernandes Lopes, tive a oportunidade de realizar muitos atendimentos e, conseqüentemente, contactar diretamente com uma população cada vez mais envelhecida. Os medicamentos indicados para a hipertensão arterial e para a diabetes encontravam-se no plano farmacoterapêutico de uma quantidade muito relevante de utentes. Assim, relevou-se muito importante e oportuna a realização de um rastreio cardiovascular.

Desenvolvimento

O rastreio cardiovascular foi realizado no dia 11 de agosto e incluiu a medição da pressão arterial e da glicemia capilar, fatores de risco de doença cardiovascular. Participaram neste rastreio 23 indivíduos com idade superior a 18 anos. Os valores de referência dos parâmetros bioquímicos avaliados são apresentados nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Valores de referência de pressão arterial (adaptado de [6]).

Pressão arterial			
Categoria da pressão arterial e grau de hipertensão (HTA)	Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg)		Pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg)
Ótima	< 120	e/ou	< 80
Normal	120 – 129	e/ou	80 – 84
Normal alta	130 – 139	e/ou	85 – 89
HTA grau I (ligeiro)	140 – 159	e/ou	90 – 99
HTA grau II (moderado)	160 – 179	e/ou	100 – 109
HTA grau III (grave)	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Tabela 3. Valores de referência de glicemia (adaptado de [6]).

Glicemia		
Glicemia (valores no plasma venoso)	Jejum (mg/dl)	Ocasional (mg/dl)
Hipoglicemia	< 70	< 70
Normal	70 - 109	< 140
Diabetes	≥ 126	≥ 200
Anomalia da glicemia em jejum	110 – 125	
Tolerância diminuída à glicose	140 – 199 mg/dl glicemia às 2h após a prova de tolerância à glicose oral (PTGO)	

Por um lado, dos 23 participantes, 7 tinham uma pressão arterial normal (PAS = 120 – 129 mmHg e/ou PAD = 80 – 84 mmHg), 11 apresentaram valores de pressão arterial normal alta (PAS = 130 – 139 mmHg e/ou PAD = 85 – 89 mmHg) e 5 acusaram valores correspondentes a hipertensão de grau I (PAS = 140 – 159 mmHg e/ou PAD = 90 – 99 mmHg). Contudo, para o diagnóstico de HTA é necessário que a pressão arterial se mantenha elevada nas medições realizadas em, pelo menos, dois momentos distintos, com um intervalo mínimo de uma semana entre elas.

Por outro, em relação aos valores de glicemia em jejum, 21 indivíduos apresentaram valores normais (70 – 109 mg/dl) e apenas 2 acusaram valores compatíveis com diabetes (≥ 126 mg/dl).

De realçar que, dos 23 indivíduos que participaram no rastreio cardiovascular, 18 possuíam medicação anti-hipertensora no plano farmacoterapêutico, enquanto 15 já realizavam tratamento com fármacos antidiabéticos.

Conclusão

A realização deste rastreio revelou-se muito importante, uma vez que possibilitou a medição de parâmetros bioquímicos relevantes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Deste modo, os indivíduos que apresentaram valores elevados de pressão arterial e/ou de glicemia, foram encaminhado para o centro de saúde.

Esta atividade permitiu-me aprofundar os conhecimentos sobre doenças cardiovasculares e os seus fatores precipitantes. Além disso, a realização de rastreios junto da população possibilitou-me a aprendizagem da medição de alguns parâmetros bioquímicos.

5. Atividade 3 – Acompanhamento de paciente com colesterol elevado

O colesterol é uma substância de origem natural fundamental para o funcionamento adequado do organismo. É um constituinte das membranas celulares e participa na síntese de hormonas esteroides, de vitamina D, e na formação de ácidos biliares. A maior parte do colesterol é produzido a nível hepático, mas é igualmente obtido através da alimentação. Determinadas patologias podem contribuir para níveis de colesterol anormais, tal como a diabetes e fatores genéticos, como a hipercolesterolemia familiar. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são responsáveis pelo transporte do colesterol do fígado para as células. Níveis elevados de colesterol associado à LDL (c-LDL) tendem a acumular-se na superfície das artérias, contribuindo para o seu estreitamento e originando aterosclerose. O c-LDL é responsável pelo aumento do risco cardiovascular. As lipoproteínas de alta densidade (HDL) intervêm no transporte do colesterol das células ao fígado, para ser processado e, posteriormente, eliminado. O colesterol associado à HDL (c-HDL) encontra-se associado à proteção cardiovascular.⁷

Assim, o farmacêutico pode exercer um papel fundamental no rastreio cardiovascular, aconselhamento do utente e no seu reencaminhamento para uma unidade de saúde. A medição de parâmetros bioquímicos relevantes para o risco cardiovascular, nomeadamente o colesterol total, constitui um dos principais e mais importantes serviços farmacêuticos prestados em farmácia comunitária, o que se reflete na valorização do farmacêutico pela sociedade

Desenvolvimento

Um utente apresentou-se na Farmácia Fernandes Lopes solicitando a dispensa de Chologutt A[®], uma vez que apresentava sintomas de má digestão, nomeadamente enfartamento pós-prandial, dores abdominais, azia e vómitos. O Chologutt A[®] é um suplemento alimentar sob a forma de solução oral.⁸ Devido aos seus constituintes que auxiliam a regulação do funcionamento do fígado e da vesícula biliar, esta substância é utilizada em sintomas de má digestão. Este produto é constituído por extratos de alcachofra (25 mg/ml), alfazema (32 mg/ml), cardo mariano (32 mg/ml) e hortelã-pimenta (21 mg/ml).⁸

A alcachofra intervém na proteção e regeneração das células do fígado, e ao nível da formação e eliminação da bÍlis. Deste modo, possui uma atividade colerética e colagoga, respetivamente. As folhas de alcachofra têm como principais constituintes o ácido clorogénico, a cinarina e a luteolina.⁸

A alfazema possui propriedades antissépticas e facilita a digestão. A composição do óleo essencial de alfazema é complexa e alguns dos seus constituintes, nomeadamente o linalol e o acetato de linalila, demonstraram efeito ansiolítico.⁸

O cardo mariano é utilizado em problemas hepáticos. Esta substância possui propriedades hepatoprotetoras contra agentes nocivos e intervém no restabelecimento do normal funcionamento das células hepáticas danificadas. Tem como principais constituintes ativos a silimarina e uma mistura de diversos flavoliganos.⁸

A hortelã-pimenta possui como principais constituintes o mentol, a mentona, a isomentona, o tmentofurano o cineol e o acetato de mentilo, sendo utilizada como adjuvante no alívio dos espasmos digestivos e biliares. Esta atividade antiespasmódica pode estar relacionada com o efeito antagonista do mentol sobre os canais de cálcio.⁸

Assim, o Chologutt A[®] foi dispensado, tendo sido aconselhada a toma de 10 a 15 gotas diluídas em água, 3 a 4 vezes por dia.

Após um questionário sobre os possíveis motivos que conduziram aos sintomas má digestão, o utente afirmou que a alimentação desregrada durante o confinamento, com o consumo de uma grande quantidade de gorduras saturadas, o sedentarismo e conseqüente aumento de peso poderiam estar na origem desta apresentação clínica. Além disso, este indivíduo tomava regularmente medicação antihipertensora, contudo a pressão arterial já não era medida há algum tempo. Estes parâmetros favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, deste modo, foi marcado com o utente um outro dia no qual o mesmo teria de se dirigir à farmácia com pelo menos 12 horas de jejum, com a finalidade de medir o colesterol total sem interferências e a pressão arterial. Foi igualmente aconselhado a adoção de uma alimentação equilibrada e saudável, bem como a realização de caminhadas.

Na segunda visita à farmácia, foram realizadas medições de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, pressão arterial e colesterol total. A pressão arterial obteve valores PAS = 127 mmHg e PAD = 81 mmHg, ou seja, encontrava-se dentro de valores normais. Já o colesterol total apresentou um valor de 247 mg/dl (o valor deve ser < 190 mg/dL, em jejum), um valor muito elevado. Contudo, o valor de colesterol total inclui todas as frações de colesterol do organismo, sendo necessário avaliar especificamente cada fração, em especial o c-LDL que é o que mais contribui para o aumento do risco cardiovascular. Deste modo, o utente foi aconselhado a consultar o médico.

Posteriormente, o mesmo utente dirigiu-se à farmácia após uma consulta médica e a realização de análises ao sangue. Este apresentou um valor de c-LDL de 165, um valor alto, uma vez que que é aconselhável encontrar-se abaixo dos 115 mg/dL. Conseqüentemente, o médico prescreveu medicação para o controlo do colesterol, mais especificamente, atorvastatina na dosagem de 10 mg.

Conclusão

Esta atividade permitiu-me acompanhar um indivíduo com colesterol elevado. A identificação de fatores de risco cardiovascular na farmácia comunitária e o conseqüente reencaminhamento para o médico revelou-se muito importante para a instituição da terapêutica para controlo do colesterol. Esta atividade demonstra a grande importância do aconselhamento, dos serviços farmacêuticos prestados e do acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes em farmácias comunitárias.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. (HML) encontra-se em atividade desde 1962 e está localizado na Rua Professor Álvaro Rodrigues, código-postal 4149-003, na zona ocidental da Cidade do Porto, freguesia de Aldoar. Constitui, no âmbito da região norte, o único hospital central especializado em psiquiatria da rede do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Esta unidade hospitalar é considerada uma Entidade Pública Empresarial (E.P.E.), sendo dotada de autonomia administrativa, financeira e patrimonial.

O HML possui uma estrutura pavilhonar pela qual estão distribuídos os departamentos de ambulatório e de internamento. Por um lado, o departamento de ambulatório inclui as consultas externas especializadas em psiquiatria, a hospitalização parcial, o serviço de reabilitação psicossocial e os cuidados domiciliários. Por outro, o departamento de internamento compreende o Serviço de Intervenção Intensiva (SII), os Serviços de Doentes Agudos (B, C e D3), a Psicogeriatria (D4), Unidade de Internamento de longa duração/Doentes Difíceis (E4) e a Unidade de Internamento Forense. Para além disso, este hospital possui a Unidade e Fórum de Costa Cabral localizados fora das suas instalações centrais e colabora com os Centros Hospitalares do Porto, de Entre Douro e Vouga, do Médio Ave e com a Unidade Local de Saúde de Matosinhos, garantindo os cuidados de internamento a doentes agudos a uma área geodemográfica de mais de um milhão de habitantes.

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. (HML) decorreu de dia 2 de março a 30 de abril de 2022. Este serviço é constituído por três farmacêuticas, Dr.^a Isabel Grilo (responsável pela coordenação e representação do serviço), Dr.^a Berta Oliveira e Dr.^a Carla Lourenço, por quatro Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), uma Assistente Técnica e uma Assistente Operacional. O horário de funcionamento dos SF do HML é das 08h30 às 17h30, de segunda a sexta-feira, com a exceção dos feriados. Este departamento funciona principalmente como uma unidade de distribuição e dispõem das seguintes áreas: sala de Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU), sala de reembalagem, gabinetes dos TSDT, secretariado, gabinete das Farmacêuticas, gabinete da direção técnica e armazém dotado de cofre com porta corta-fogo e fechadura de segurança. Neste hospital, o sistema informático utilizado é o GHAF (Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia), permitindo uma comunicação eficiente entre os profissionais de saúde dos diferentes Serviços e os SF.

2. Cronograma de atividades

Tabela 4. Cronograma das atividades realizadas no Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E.

2 de maio – 31 de maio	<ul style="list-style-type: none">• Receção e conferência de encomendas;• Verificação de prazos de validade de medicamentos em armazém, dose unitária e extra-formulário;• Acompanhamento e resolução de casos clínicos;• Observação da validação de prescrições médicas de diversos serviços;• Preparação de módulos de distribuição em dose unitária diária para os Serviços B3, E4, SII;• Preparação e revisão do <i>stock</i> de medicamentos em dose unitária em Armazéns Avançados para o Serviço SII;• Acompanhamento da distribuição de estupefacientes (tapentadol e metadona) nos Serviços C4, B3, SII e E4;• Verificação da abertura do saco de emergência no Serviço B3 e SII.
1 de junho – 29 de junho	<ul style="list-style-type: none">• Reembalagem de medicamentos;• Validação de prescrições médicas de diversos serviços com supervisão;• Participação em formação de farmacovigilância;• Observação de justificações clínicas de medicamentos de uso restrito, anti-infecciosos e extra-formulário;• Acompanhamento de processos de reconciliação terapêutica;• Observação de tratamentos de eletroconvulsivoterapia.

3. Atividade 1 - Administração de medicamentos por sonda

A nutrição entérica (NE), administrada através de uma sonda, constitui o suporte nutricional artificial utilizado para suprir as necessidades metabólicas em doentes com trato gastrointestinal (GI) total ou parcialmente funcional, mas impossibilitados de utilizar a via oral. A sonda proporciona igualmente um método para administração de medicamentos a doentes com limitações na utilização da referida via. A administração de fármacos através de sonda implica geralmente a manipulação da forma farmacêutica, existindo aspetos a considerar, tais como a localização da sonda, local de ação do fármaco e a sua biodisponibilidade, compatibilidade, efeitos adversos ou interações.⁹ A administração incorreta destas substâncias pode causar obstrução da sonda, alterações GI, diminuição da eficácia dos fármacos, aumento dos seus efeitos adversos ou incompatibilidades entre os fármacos e a nutrição.⁹ No Hospital de Magalhães Lemos, EPE existe um número considerável de pacientes cuja alimentação é fornecida por sonda, o que está relacionado com a elevada prevalência de disfagia em indivíduos com patologias neurológicas. Após a admissão de um paciente com necessidade de utilização de sonda, foi necessário ter especial atenção ao seu plano farmacoterapêutico, a fim de garantir que todos os medicamentos eram adequados à administração por esta via.

Desenvolvimento

As sondas são normalmente classificadas de acordo com o local de inserção e pela localização da extremidade distal. O acesso gástrico é geralmente preferido, visto que as sondas gástricas possuem habitualmente um maior diâmetro, o estômago tolera melhor medicações hipertónicas e porque, através desta via, a NE pode ser administrada de forma intermitente ou por bólus, permitindo separar o fornecimento dos fármacos e dos nutrientes.⁹ Primeiramente, foi determinado que o referido paciente utilizaria uma sonda nasogástrica. Posteriormente, contactou-se o Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos (CIM – OF), o qual forneceu algumas bases de dados internacionais com informação relativa à possibilidade de modificação de formas farmacêuticas para administração a doentes com sonda ou disfagia. De realçar que a utilização destas referências foi realizada com precaução, tendo em conta as possíveis diferenças de formulações e recomendações dos titulares dos medicamentos comercializados em Portugal. Na tabela 5, são apresentados os medicamentos que constituem o regime farmacoterapêutico do paciente em causa, bem como a compatibilidade dos mesmos com a administração por sonda nasogástrica.

Tabela 5. Prescrição médica e compatibilidade com administração por sonda nasogástrica (adaptado de [10]).

Medicamento	Compatibilidade com administração por sonda nasogástrica
Amlodipina 5 mg (Comprimidos)	Adm. compatível com sonda nasogástrica, sendo necessário pulverizar o comprimido e dispersar em 10 ml de água. Este medicamento é igualmente compatível com a nutrição entérica, juntamente com a qual deve ser administrada com o objetivo de minimizar os efeitos adversos gastrointestinais.
Letrozol 2,5 mg (Comprimidos revestidos por película)	Adm. compatível com sonda nasogástrica, sendo necessário utilizar a técnica de dispersão de comprimidos. Este medicamento é igualmente compatível com a nutrição entérica.
Loperamida 2 mg (Comprimidos revestidos por película)	***
Metformina 850 mg (Comprimidos)	Adm. compatível com sonda nasogástrica, sendo necessário pulverizar o comprimido e dispersar em 20 ml de água. Este medicamento é igualmente compatível com a nutrição entérica.
Pantoprazol 40 mg (Comprimidos)	Adm. não compatível com sonda nasogástrica nem com a nutrição entérica. É necessário substituir o pantoprazol pelo esomeprazol, visto que este último é compatível quer com sonda nasogástrica, quer com a nutrição entérica. Deverá ser utilizada a técnica de dispersão de comprimidos. Apenas é importante ter precaução para possíveis obstruções da sonda.
Trazodona 100 mg (Comprimidos)	Adm. compatível com sonda nasogástrica, sendo necessário pulverizar o comprimido e dispersar em 10 ml de água. Este medicamento é igualmente compatível com a nutrição entérica, devendo ser administrado juntamente com esta.
Vildagliptina 50 mg (Comprimidos)	***

Legenda: “***” – medicamentos sobre os quais não foi encontrada informação relevante nas fontes consultadas.

Foi realizado um pedido de informação técnica junto dos laboratórios responsáveis pela produção dos medicamentos utilizados no Hospital de Magalhães Lemos, EPE, ou seja, Galvus 50 mg (vildagliptina 50 mg) – Novartis e Loperamida Generis 2 mg – Generis. Estes pedidos foram realizados por email. Deste modo, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), secção 4.2, posologia e modo de administração, Galvus 50 mg encontra-se indicado apenas para administração por via oral, com ou sem alimentos.¹¹ Não existem dados de administração de vildagliptina comprimidos via sonda nasogástrica, nem sobre o possível impacto de esmagar, triturar e/ou fracionar os comprimidos, pelo que o uso desta via não é recomendado. Em relação à loperamida Generis 2 mg, segundo a *European Medicines Agency*, para um medicamento ser passível de ser administrado por sonda, devem ser estudadas características específicas na sua formulação como viscosidade, tamanho das partículas, adsorção às sondas e possíveis interações com as mesmas. Devem também ser investigadas a precisão da dosagem e a perda potencial de fármaco através de adsorção à sonda. Assim, dado que não foram efetuados os estudos acima referidos para o medicamento em questão, não é recomendada a administração de loperamida Generis 2 mg através de sonda nasogástrica. Esta informação foi fornecida pelos departamentos de informação médica da Novartis e da Generis.

Conclusão

Quando é necessário administrar medicamentos através de sonda, torna-se imprescindível o estudo do plano farmacoterapêutico do indivíduo em questão, de modo a assegurar a manutenção das doses terapêuticas de cada fármaco. Deste modo, esta atividade revelou-se muito importante no meu percurso, uma vez que me permitiu explorar as propriedades das sondas e a manipulação de fármacos para administração por esta via. Além disso, tive a oportunidade de conhecer e consultar centros de informação nacionais, nomeadamente o Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos (CIM – OF) e os departamentos de informação médica da Novartis e da Generis.

4. Atividade 2 - Tratamento de sialorreia secundária à clozapina

Um paciente foi diagnosticado com esquizofrenia resistente, isto é, esquizofrenia sem melhora clínica satisfatória após a administração de doses adequadas de dois medicamentos antipsicóticos distintos, incluindo um agente antipsicótico atípico, prescritos durante um período de tempo adequado.¹² O mesmo encontra-se a receber tratamento com clozapina, na forma farmacêutica de comprimido, para administração por via oral, uma vez que este constitui o único fármaco comprovadamente eficaz para o tratamento desta patologia. A posologia que se encontra indicada é de 150 mg às 9 horas e 200 mg às 21 horas, uma vez que, na maioria dos doentes, se espera uma eficácia antipsicótica com doses de 200 a 450 mg/dia administrados em doses divididas. Contudo, este doente apresentou sialorreia abundante secundária à clozapina sem resposta a anticolinérgicos orais. Foi prescrita atropina 10 mg/ml, na forma farmacêutica de colírio, para administração sublingual. Tratando-se de uma prescrição *off-label* da atropina, foi necessário sustentar esta utilização com base científica, com o objetivo de validar corretamente esta prescrição médica.

Desenvolvimento

Sialorreia corresponde ao excesso de saliva, que pode ser decorrente do aumento da sua produção ou estar associado a dificuldades de deglutição. A fisiopatologia desta manifestação clínica permanece indeterminada, uma vez que múltiplos mecanismos podem estar subjacentes. Estes incluem o efeito agonista da clozapina sobre os recetores muscarínicos M₄, localizados nas glândulas submandibulares, e o efeito antagonista sobre os recetores adrenérgicos α_2 .^{13,14,15} Além disso, a clozapina reduz a motilidade gastrointestinal, incluindo a do esófago, promovendo a hipersalivação como consequência de uma deglutição reduzida.¹³ A sialorreia pode ocorrer quer no período noturno quer no diurno, sendo possível a formação de edema doloroso ao nível das glândulas salivares e, em situações de maior gravidade, o desenvolvimento de pneumonia por aspiração. Para além disso, a salivação excessiva pode ter consequências a nível mental, social e na adesão à terapêutica, tornando imperativo o seu controlo.¹³

O tratamento farmacológico desta manifestação clínica passa, primeiramente, pela revisão da dose de clozapina e a sua redução, se possível. A segunda opção corresponde ao uso concomitante de outro fármaco com a clozapina, de forma a reduzir a sialorreia.¹³ Na tabela 6 são apresentadas algumas opções farmacológicas *off-label*, uma vez que nenhum dos fármacos presentes se encontra aprovado para o tratamento desta reação adversa, sendo que a sua indicação resulta da experiência clínica.

Tabela 6 – Intervenções farmacológicas *off-label* para o tratamento da sialorreia secundária à clozapina (adaptado de [13]).

Fármaco	Forma farmacêutica	Via de administração	Dosagem	Comercializado em Portugal
Butilscopolamina	Comprimido	Via oral	300 - 900 µg/dia. Frações da dose prescrita podem ser administradas para a hipersalivação diurna.	Sim
Butilscopolamina	Sistema transdérmico	Via transdérmica	1,5 mg/72h.	Não
Atropina	Colírio	Via sublingual	1 - 2 gotas à noite e, se necessário, até 3 vezes por dia.	Sim
Tri-hexifenidilo	Comprimido	Via oral	5 - 15 mg/dia.	Sim
Amitriptilina	Comprimido	Via oral	10 - 100 mg à noite.	Sim
Brometo de ipratrópio	Solução pressurizada	Via inalatória	2 inalações à noite ou duas vezes por dia.	Sim
Brometo de glicopirrônio	Comprimido	Via oral	2 - 4 mg à noite. Frações da dose prescrita podem ser administradas para a hipersalivação diurna.	Não
Pirenzepina	Comprimido	Via oral	25 - 100 mg à noite ou em doses divididas.	Não
Brometo de propantelina	Comprimido	Via oral	30 - 120 mg à noite ou em doses divididas.	Não
Cloridrato de difenidramina	Comprimido	Via oral	100 - 200 mg à noite.	Sim
Agonistas α -2, como o Cloridrato de clonidina	Comprimido	Via oral	Cloridrato de clonidina: 100 - 500 µg/dia.	Sim
Amissulprida	Comprimido	Via oral	Até 400 mg/dia.	Sim

No caso deste paciente, não foi possível reduzir a dose de clozapina e a utilização concomitante de anticolinérgicos orais não demonstrou controlar a salivação excessiva. Deste modo, foi prescrita atropina 10 mg/ml, na forma farmacêutica de colírio, para administração sublingual. Este fármaco é um antagonista competitivo da acetilcolina ao nível dos recetores muscarínicos, sendo este o mecanismo que poderá estar associado à sua eficácia terapêutica neste contexto.¹⁶ A posologia indicada foi de 2 gotas/dia, às 9 horas, ou seja, no momento da primeira dose diária de clozapina, com objetivo de tratar e prevenir a ocorrência de sialorreia. Não existem instruções sobre a duração adequada do tratamento, sendo necessário a monitorização regular do paciente para acompanhar evolução do caso clínico e atentar à ocorrência de possíveis efeitos adversos decorrentes do uso deste fármaco.

Conclusão

Com base na informação apresentada anteriormente e perante a ausência de resposta a anticolinérgicos orais, concluiu-se que a utilização de atropina poderá ser benéfica no controlo da sialorreia induzida pela clozapina, tendo sido validada a prescrição médica em causa. Contudo, são necessários mais estudos de forma a compreender o mecanismo associado à aparente eficácia terapêutica deste medicamento e para definir normas para a sua utilização.

5. Atividade 3 - Utilização de *Ginkgo biloba* como abordagem terapêutica em Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos

As Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos (DMIF) compreendem síndromes com fenomenologia distinta, sendo as mais prevalentes o parkinsonismo, a discinesia, a distonia e a acatisia. Com a elevada prevalência destas manifestações clínicas em certas especialidades médicas, nomeadamente em psiquiatria, tem-se observado um aumento das prescrições de *Ginkgo biloba* no Hospital de Magalhães Lemos, EPE para o tratamento destas doenças, principalmente de síndromes tardias.¹⁷ Deste modo, foi-me sugerida a pesquisa do mecanismo de ação pela qual atuam os medicamentos que contêm a folha desta planta, permitindo a sua utilização neste contexto.

Desenvolvimento

Os medicamentos à base de folha de *Ginkgo biloba* contendo o extrato seco encontram-se indicados, segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM), para a melhoria da deficiência cognitiva relacionada com a idade e da qualidade de vida na demência ligeira.¹⁸ Assim, o tratamento de DMIF com este tipo de fármacos constitui uma utilização *off-label*. Existem múltiplas substâncias que podem induzir o aparecimento e desenvolvimento destas doenças. Os bloqueadores dos recetores dopaminérgicos D₂, tal como neurolépticos, antieméticos e antivertiginosos, são os mais frequentemente envolvidos. Doentes com quadros psicóticos, nomeadamente esquizofrenia, doença bipolar, entre outros, possuem os neurolépticos como classe de fármacos incluída na terapêutica. Apesar da sua extensa utilização, permanece indeterminado o mecanismo pela qual os neurolépticos provocam estes efeitos extrapiramidais.¹⁷

Os possíveis mecanismos associados à utilização de *Ginkgo biloba* no tratamento de síndromes tardias podem incluir a eliminação direta de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species* - ROS) e a inibição indireta da sua formação, uma vez que o extrato seco das suas folhas apresenta propriedades antioxidantes, o que poderia assim reduzir o stress oxidativo, aumentar os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived Neurotrophic Factor* – BDNF) e diminuir a hipótese de neurotoxicidade.¹⁹ Encontra-se descrito que o uso prolongado de neurolépticos leva à danificação dos neurónios GABAérgicos dos gânglios da base, diminuindo o efeito depressor do ácido gama-aminobutírico (GABA) sobre os neurónios dopaminérgicos pré-sinácticos, localizados no trato nigro-estriado. Este processo pode levar à acumulação de dopamina. Este neurotransmissor é principalmente metabolizado a ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) pela monoamina oxidase. Esta reação produz peróxido de hidrogénio (H₂O₂) que pode reagir com iões de ferro ou cobre, levando à formação do radical hidroxilo (OH·). A dopamina pode também sofrer auto-oxidação, ocorrendo a produção do radical superóxido (O₂⁻).²⁰ O aumento do *turnover* de dopamina causado pelos neurolépticos pode levar a uma produção excessiva e acumulação de ROS. Este processo pode provocar, em última instância, dano irreversível e morte celular, o que pode estar na origem do desenvolvimento destas doenças do movimento.²⁰ Deste modo, e apesar de o mecanismo permanecer indeterminado, a folha de *Ginkgo biloba* parece funcionar como um reforço da defesa antioxidante. O mecanismo de formação de ROS descrito e as enzimas antioxidantes envolvidas na sua neutralização são apresentados na figura 1.²⁰

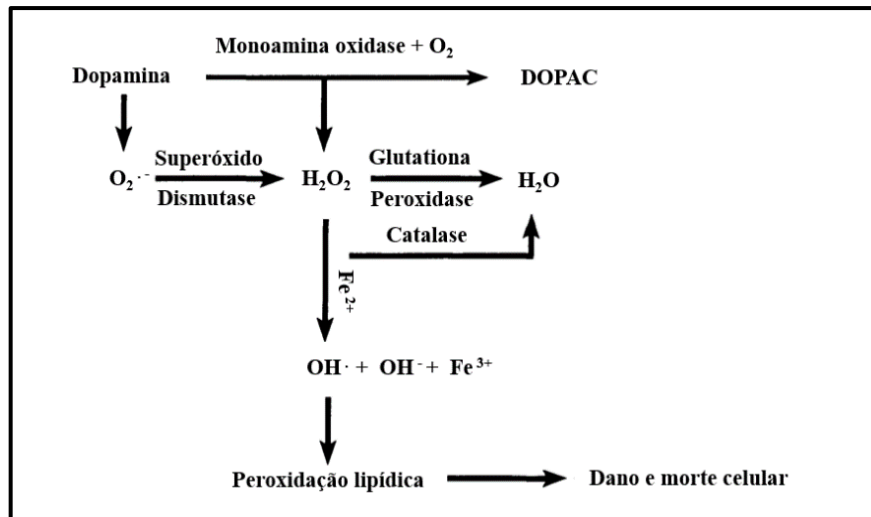


Figura 1. Processo de oxidação da dopamina e enzimas envolvidas na neutralização das espécies reativas de oxigênio (adaptado de [20]).

O stress oxidativo resultante do processo descrito anteriormente pode estar associado a uma diminuição dos níveis de BDNF.²¹ Esta proteína constitui uma neurotrofina responsável pelo desenvolvimento e manutenção de diferentes populações neuronais. Por um lado, esta molécula parece inibir mais a atividade dos recetores NMDA extrassinácticos, associados à morte celular, do que os recetores sinácticos, associados à sobrevivência neuronal e fenómenos de memória e aprendizagem.²² Por outro, parece prevenir danos neuronais dopaminérgicos no trato nigro-estriado. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que a *Ginkgo biloba* pode ter um papel importante no aumento de BDNF, bem como de outras neurotrofinas, tal como o fator de crescimento nervoso, promovendo o desenvolvimento e diferenciação neuronal.²¹

Conclusão

Os medicamentos à base de folha de *Ginkgo biloba* contendo o extrato seco parecem exercer efeitos neuroprotetores e neuromodeladores, contudo são necessários estudos adicionais para clarificar o mecanismo de ação associado à sua aparente eficácia terapêutica. Assim, a Academia Americana de Neurologia já demonstrou existirem evidências de que a utilização desta planta poderá ser benéfica no tratamento de DMIF, principalmente em síndromes tardias.²³ Nestes casos, o tratamento deverá ser continuado pelo menos 8 semanas, sendo a dose recomendada de 240 mg/dia.^{18,23}

Esta atividade permitiu-me conhecer uma abordagem terapêutica emergente no tratamento de doenças do movimento induzidas por fármacos.

Parte 2

1. Temas desenvolvidos

1.1 Introdução hospitalar da cariprazina

Introdução

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu, em 2017, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), válida para toda a União Europeia, do medicamento Reagila®, cuja substância ativa corresponde ao cloridrato de cariprazina. Este fármaco pertence ao grupo dos antipsicóticos (AP) e encontra-se indicado para o tratamento de esquizofrenia em doentes adultos.²⁴ Em janeiro de 2022, este medicamento foi introduzido no formulário do Hospital de Magalhães Lemos, EPE, tornando-se relevante a existência de um conhecimento aprofundado da molécula em causa por parte dos farmacêuticos hospitalares, com o objetivo de garantir a sua utilização adequada, o fornecimento do suporte necessário tanto aos restantes profissionais de saúde como aos pacientes e a definição das vantagens e desvantagens desta nova abordagem terapêutica em relação aos AP preexistentes.

Esquizofrenia – definição, etiologia e epidemiologia

A esquizofrenia é uma perturbação mental grave e crónica com períodos contínuos de recaída e remissão, associados a compromisso significativo do funcionamento social e ocupacional e a uma diminuição da esperança de vida.²⁵ Constitui uma síndrome incapacitante, cujo fenótipo é caracterizado por três categorias de sintomas principais: os **sintomas positivos**, ou comportamentos psicóticos, tais como alucinações, delírios, alterações formais do pensamento e do movimento; os **sintomas negativos**, que consistem na perda ou diminuição das funções normais e incluem o embotamento afetivo, alogia, anedonia, falta de motivação e isolamento. É importante realçar que este tipo de sintomas podem ser subcategorizados em sintomas negativos primários (característicos da própria doença) e em sintomas negativos secundários (associados ou causados por sintomas psicóticos, depressão ou por efeitos adversos neurológicos devido ao antagonismo excessivo da dopamina pelo tratamento antipsicótico); e o **défice cognitivo**.²⁶

Esta patologia afeta, aproximadamente, 24 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Geralmente, surge mais cedo em homens do que em mulheres e com maior frequência no final da adolescência e início da idade adulta.²⁷

As causas da esquizofrenia não são conhecidas e podem ser multifatoriais. No entanto, fatores genéticos, perinatais, o consumo de substâncias, nomeadamente, cannabis, e outros fatores socioambientais podem contribuir para a doença.^{28,29} Recentemente, foi identificada uma interação entre a cannabis e o gene AKT1. O Δ 9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), principal fitocannabinóide com propriedades psicoativas, demonstrou ativar o gene AKT1 *in vitro* e *in vivo*. Em ratos, o Δ 9-THC ativa este gene ao nível do hipocampo, corpo estriado e cerebelo. O gene AKT1 codifica uma proteína cinase que intervém na cascata de sinalização do recetor da dopamina ao nível do corpo estriado e, por conseguinte, possui um mecanismo biológico que poderá conferir um risco acrescido de esquizofrenia.³⁰ Alterações anatómicas, dos neurotransmissores ou do sistema imunitário também podem estar envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia. A investigação neuropatológica indica que a esquizofrenia é caracterizada por uma maturação anormal dos circuitos pré-frontais durante o final da adolescência e o início da idade adulta, provavelmente devido a um excesso de

supressão das sinapses e espinhas dendríticas. Parecem ocorrer reduções da substância cinzenta nas fases iniciais da esquizofrenia e estas podem relacionar-se com prognósticos menos favoráveis. As fases iniciais da psicose também podem estar associadas a um aumento do turnover da dopamina, a nível pré-sináptico, assim como a aumento da atividade glutamatérgica.^{28,29}

O diagnóstico de esquizofrenia tem por base a sintomatologia clínica e, deste modo, após a avaliação médica completa e de serem excluídos os diagnósticos diferenciais, o diagnóstico de esquizofrenia é realizado com referência aos critérios clínicos do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM) da American Psychiatric Association (APA), ou aos critérios da Classificação Internacional de Doenças (ICD).

Alvos terapêuticos da esquizofrenia

Os medicamentos AP têm sido a base do tratamento da esquizofrenia desde a introdução da clorpromazina, intervindo na diminuição da frequência e gravidade dos episódios psicóticos, bem como na melhoria da capacidade funcional dos indivíduos com a patologia referida. Um dos alvos terapêuticos que têm vindo a ser estudados continuamente são os recetores da dopamina a nível cerebral. Foram identificados cinco subtipos destes recetores nos seres humanos (D1, D2, D3, D4 e D5). A maior parte da investigação atual sobre a esquizofrenia centra-se nos recetores D2, D3 e D4. Por um lado, os recetores D2 parecem estar envolvidos na origem dos sintomas positivos, já os recetores D3 e D4 estão provavelmente relacionados com os sintomas negativos e cognitivos.³¹

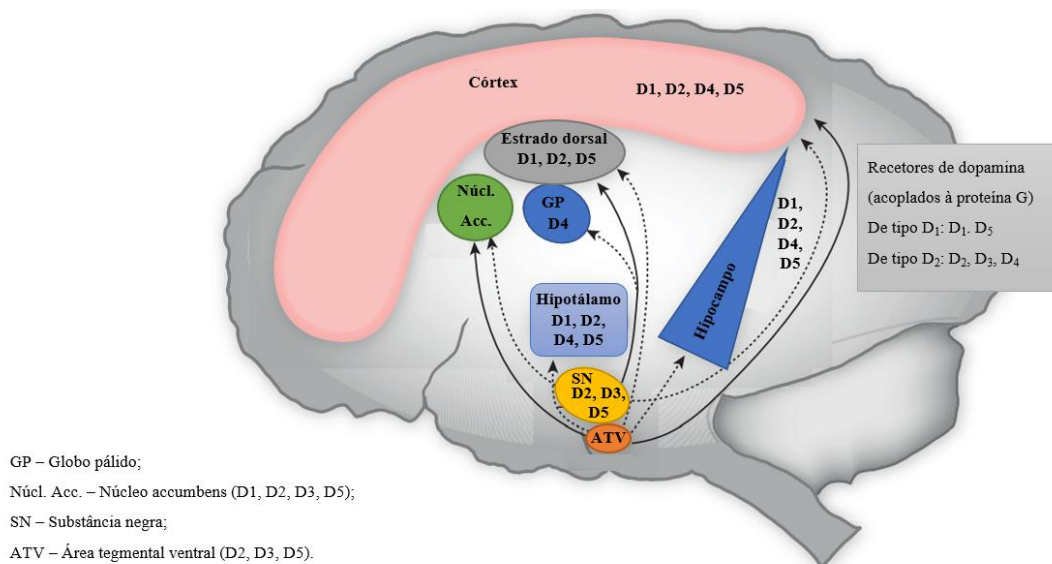


Figura 2. Distribuição dos diferentes recetores de dopamina pelo cérebro (adaptado de [32]).

Ao nível do neurónio, um recetor é ativado e produz uma resposta após a ligação de um neurotransmissor endógeno. Os AP atuais funcionam como antagonistas ou agonistas parciais dos recetores dopaminérgicos.³¹

À semelhança da dopamina, existe igualmente evidência do envolvimento da serotonina (também designada por 5-HT) e do glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia, apesar do mecanismo associado permanecer desconhecido. Os recetores 5-HT_{2C}, 5HT_{1A} E 5HT_{2A} estão particularmente envolvidos na esquizofrenia, assim como o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA).³¹

Para além dos recetores acima indicados, sobre os quais é exercido o efeito antipsicótico, os AP atuam igualmente num conjunto de outros recetores, nomeadamente nos adrenérgicos, muscarínicos e da histamina, que são responsáveis pelas reações adversas.³¹ A tabela 7 resume os efeitos desejados e indesejados que resultam da atuação nesses recetores.

Tabela 7. Tipo de recetor e seus efeitos desejados e secundários associados (adaptado de [31]).

Recetor (antagonismo)	Efeito desejado	Efeito secundário
D ₂	Efeito antipsicótico	Sintomas extrapiramidais Aumento da prolactina
D ₃	Efeito antipsicótico Melhoria dos sintomas negativos Melhoria dos sintomas cognitivos	Problemas endocrinológicos Aumento de peso Disfunção sexual
5-HT _{1A}	Efeito ansiolítico	-----
5-HT _{2A}	Redução dos sintomas extrapiramidais	-----
5-HT _{2C}	Melhoria dos sintomas depressivos	Aumento de peso Risco cardiometabólico
5-HT ₇	Melhoria dos sintomas depressivos e cognitivos	-----
α ₁	Sedação	Sedação Hipotensão
M ₁	-----	Obstipação, boca seca, sedação e visão turva
H ₁	Sedação	Aumento de peso Risco cardiometabólico Sedação

Tratamento farmacológico

A clorpromazina foi o primeiro medicamento AP a ser descoberto e demonstrou efeitos antipsicóticos em doentes com esquizofrenia. A partir desse momento, foram desenvolvidos vários AP, levando à evolução da psiquiatria. Não se conhece exatamente o mecanismo de ação dos fármacos desta classe terapêutica, contudo considera-se que todos interagem de alguma forma com os recetores D2 da dopamina na via mesolímbica do córtex cerebral. Os antipsicóticos de primeira geração (APGs), convencionais ou típicos, no qual se inclui a clorpromazina, foram os primeiros a serem usados. São sobretudo antagonistas do recetor D2 da dopamina no cérebro, com potência dependente da afinidade pelo recetor. Em menor grau, bloqueiam os recetores muscarínicos M1, histamínicos H1 e adrenérgicos $\alpha 1$.³¹

Tabela 8. Classificação dos APGs segundo o British National Formulary (BNF) (adaptado de [31]).

Grupo 1	Clorpromazina	Efeito sedativo pronunciado e efeitos secundários antimuscarínicos e extrapiramidais moderados.
	Levomepromazina	
	Promazina	
Grupo 2	Periciazina	Efeitos sedativos moderados, mas menos efeitos secundários extrapiramidais do que os grupos 1 e 3.
Grupo 3	Haloperidol	Efeitos sedativos e antimuscarínicos diminuídos, mas efeitos secundários extrapiramidais mais pronunciados do que os grupos 1 e 2

De acordo com o *British National Formulary* (BNF) e como apresentado na tabela 8, os APGs podem ser agrupados em três grupos distintos, segundo os efeitos secundários extrapiramidais que os mesmos provocam. Esta primeira geração de antipsicóticos demonstrou ser eficaz apenas ao nível dos sintomas positivos. No entanto, devido à quantidade e gravidade dos efeitos secundários associados a estes fármacos, procedeu-se ao desenvolvimento de antipsicóticos de segunda geração (ASGs) ou atípicos.^{31,33}

Os ASGs atuam num perfil diferente de recetores comparativamente aos APGs, revelando uma maior afinidade pelos recetores 5-HT₂ do que pelos recetores D2, diferindo igualmente nos efeitos secundários aos quais estão associados. Tal como os APGs, os ASGs não são uma classe homogénea, estando associados a perfis de eficácia e de efeitos secundários diferentes. Na tabela 9 são apresentados os mecanismos mais significativos dos ASGs.^{31,33}

Tabela 9. Mecanismos farmacodinâmicos mais significativos nos ASGs (adaptado de [33]).

Bloqueio 5-HT_{2A}	Aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, risperidona, quetiapina, ziprasidona e zotepina	Bloqueio do recetor 5-HT _{2A} , o que exerce efeito sobre a via dopaminérgica, inibindo a libertação de dopamina. Contudo, a libertação deste neurotransmissor é estimulada indiretamente em várias áreas do cérebro
Multirreceptores	Clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona	Afinidade para múltiplos recetores de outros sistemas – colinérgico, histaminérgico, α -adrenérgico, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , entre outros
Agonismo parcial D₂ e 5-HT_{1A}	Aripiprazol, bexiprazol	Agonismo parcial sobretudo nos recetores D ₂ e 5-HT _{1A}
Antagonismo D₂/D₃	Amissulprida	Com maior seletividade para o recetor D ₃
Antagonismo pouco acentuado D₂	Amissulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina e ziprasidona	Constantes de dissociação D ₂ altas, o que sugere uma ligação mais fraca, resultando em níveis relativamente baixos de ocupação deste recetor

Inicialmente, era expectável que os ASGs apresentassem elevada eficácia no tratamento dos sintomas negativos primários, contudo isso não se verificou. Foi necessário o desenvolvimento de novos AP que fossem realmente eficazes sobre este tipo de sintomas, visto que estes podem se manter mesmo após a remissão dos sintomas positivos, contribuindo para a persistência da esquizofrenia. Desta forma, surgiu a cariprazina.³¹

Cariprazina

A cariprazina é um derivado da piperazina/piperidina e pertence, juntamente com o aripiprazol e o brexpiprazol, ao grupo dos ASGs que possuem uma atividade agonista parcial. Esta molécula tem um perfil único de afinidade que a distingue de qualquer outro agente AP. Apresenta uma afinidade *in vitro* 6 a 8 vezes superior para os recetores D₃ em comparação com os D₂. A afinidade de ligação deste fármaco ao recetor D₃ é cerca de 10 vezes superior ao aripiprazol e similar ao brexpiprazol. A cariprazina constitui o único fármaco com capacidade para substituir a dopamina no recetor D₃, visto que a sua afinidade para este recetor é superior à do neurotransmissor endógeno. Além disso, também demonstrou uma ocupação *in vivo* semelhante para os recetores D₂ e D₃ em ratos, macacos e no cérebro humano. Isto contrasta com alguns ASGs, nomeadamente a risperidona, o aripiprazol, a olanzapina e a clozapina, que apresentam uma afinidade significativa *in vitro* para os recetores D₃, mas nenhuma (ou mínima) *in vivo* para os mesmos.³⁴

A elevada afinidade pelo recetor D₃ representa a principal característica farmacológica da cariprazina que a distingue de outros AP disponíveis. Estudos de Tomografia por Emissão de Positrões (PET), técnica de imagem médica que utiliza moléculas que incluem um componente radioativo, realizados em pacientes com esquizofrenia, demonstrou que após 2 semanas de tratamento com 1mg/dia de cariprazina, as ocupações foram

de 76% para D3 e 45% para D2, sugerindo seletividade para os recetores D3 sobre D2 mesmo em doses mais baixas do que o recomendado na prática clínica (1,5 – 6 mg/dia).³⁴

Em indivíduos com esquizofrenia, os recetores D3 encontram-se sobreexpressos nos neurónios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral para o córtex. Assim, com a chegada do impulso nervoso ao terminal pré-sináptico, ocorre a abertura dos canais de cálcio. A entrada de cálcio nos terminais pré-sinápticos promove a fusão de vesículas contendo dopamina com a membrana plasmática e a libertação deste neurotransmissor na fenda sinática. Estas vesículas têm a designação de transportadores vesiculares de monoaminas 2 (VMAT2) e constituem proteínas pré-sinápticas que regulam o armazenamento e a libertação de dopamina e de outras monoaminas das vesículas neuronais para a fenda sinática. Como existe grande quantidade de recetores D3 na membrana pós-sináptica, grande parte da dopamina disponível vai atuar nestes recetores e, conseqüentemente, haverá a redução de AMP cíclico (cAMP) no terminal pós-sináptico. O cAMP constitui um segundo mensageiro intracelular de grande importância na transdução de sinal. Deste modo, vão surgir os sintomas negativos. Este mecanismo fisiopatológico está representado na figura 3.^{34,35}

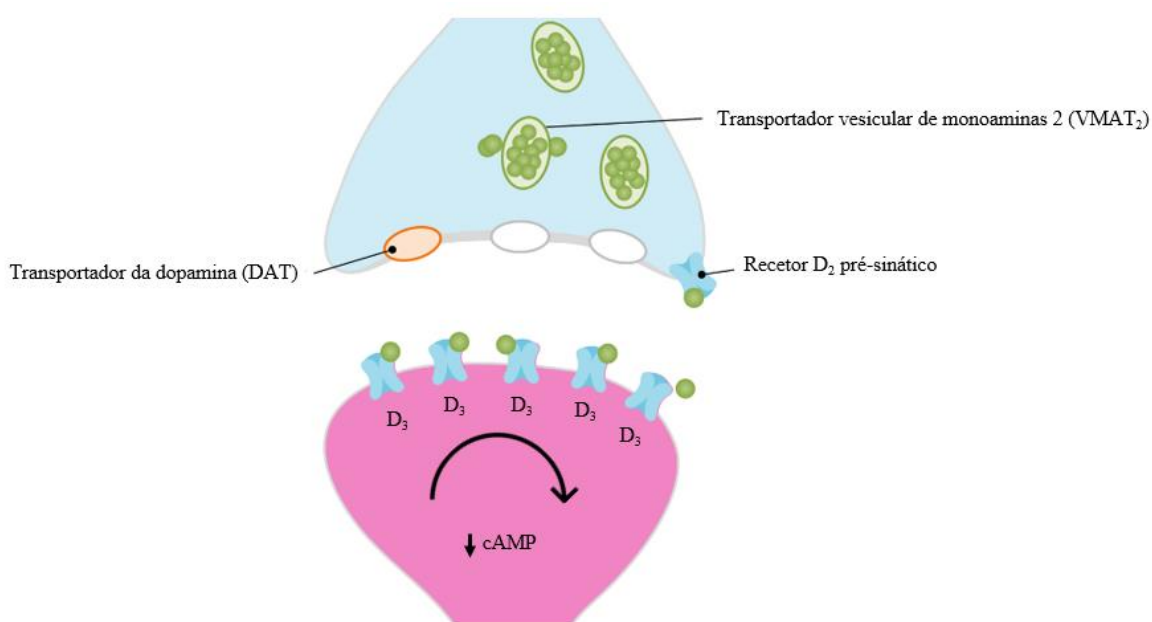


Figura 3. Mecanismo associado aos sintomas negativos (adaptado de [35]).

Tal como referido anteriormente, a cariprazina pode substituir a dopamina no recetor D3 e, desta forma, aumentar a quantidade deste neurotransmissor na fenda sinática. O antagonismo do recetor D3 pela cariprazina leva ao aumento da neurotransmissão dopaminérgica para o córtex pré-frontal e o núcleo accumbens, revertendo o funcionamento hipodopaminérgico que está na gênese dos sintomas negativos e défice cognitivo. A cariprazina atua igualmente como agonista parcial nos recetores da serotonina 5-HT1A e como antagonista nos recetores 5-HT2B. Por fim, este fármaco possui afinidade moderada a baixa pelos recetores 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT7 e da histamina H1, e afinidade baixa a nula pelos recetores adrenérgicos e muscarínicos.³⁴

Este medicamento encontra-se disponível em Portugal sob a forma farmacêutica de cápsula para administração por via oral, na presença ou não de alimentos. A cariprazina é bem absorvida, atinge a

concentração plasmática máxima entre 3 e 6 horas e possui um tempo de semivida de 2 a 4 dias. Após a entrada no organismo, este fármaco é amplamente metabolizado a nível hepático pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2D6, em dois metabolitos ativos: a desmetil-cariprazina (DCAR) e a didesmetil-cariprazina (DDCAR). A DCAR constitui o metabolito primário formado por desmetilação da cariprazina, e o metabolito DDCAR é formado a partir da DCAR, através de uma segunda reação de desmetilação (figura 4).^{34,36}

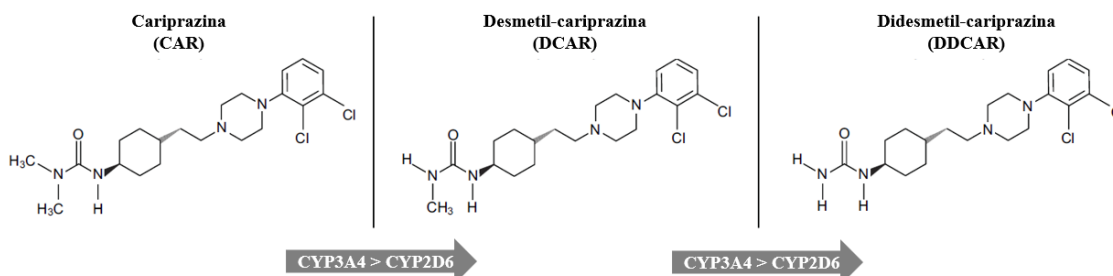


Figura 4. Metabolização da cariprazina (adaptado de [36]).

Ambos os metabolitos apresentam uma elevada semelhança estrutural e de perfil de ligação com a cariprazina. A DCAR atinge a concentração de equilíbrio (steady-state concentration – C_{ss}) entre 1 e 2 semanas. A DDCAR atinge a C_{ss} entre 4 e 8 semanas e possui um tempo de semivida de 1 a 3 semanas, o mais longo entre todos os metabolitos ativos dos restantes ASGs. O C_{ss} ocorre quando a quantidade de um medicamento que está a ser absorvida é a mesma quantidade que está a ser eliminada do organismo, num contexto em que fármaco em causa se encontra a ser administrado continuamente ou repetidamente ao paciente. Considerando o tempo total de semivida da cariprazina, ou seja, do próprio fármaco e dos metabolitos ativos, foi estimado um período de 3 semanas para atingir o C_{ss} após o início do tratamento. Devido ao longo tempo de semivida, alterações na dose administrada não vão ter influência na concentração plasmática durante várias semanas. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a reações adversas e resposta ao tratamento várias semanas após o início do tratamento com cariprazina e a cada alteração de dose.^{34,35}

Interações medicamentosas

A cariprazina é extensamente metabolizada ao nível do fígado pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2D6. Deste modo, é contraindicada a administração concomitante de inibidores e indutores fortes ou moderados da CYP3A4. Inibidores potentes desta enzima hepática incluem antidepressivos atípicos, nefazodona e agentes antifúngicos (intraconazol e cetoconazol, por exemplo) e medicamentos antirretrovirais (ritonavir, indinavir e saquinavir, por exemplo). Devido à longa semivida dos metabolitos ativos da cariprazina, pode ocorrer um aumento adicional da exposição plasmática à cariprazina total durante uma coadministração prolongada. O consumo de sumo de toranja deve também ser evitado, visto que possui componentes, mais especificamente a naringina, a naringenina e as furanocumarinas, que são responsáveis pela inibição da CYP3A4, originando interações com a cariprazina.^{34,35,37}

A coadministração de cariprazina com indutores fortes e moderados da CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*), bosentano, efavirenz, etravirina,

modafinil, nafcilina, por exemplo) pode resultar numa redução significativa da exposição plasmática à cariprazina total, pelo que este comportamento é contraindicado.^{35,37}

A via mediada pela CYP2D6 desempenha um papel menor no metabolismo da cariprazina. Por esta razão, não é provável que os inibidores da CYP2D6 tenham um efeito clinicamente relevante no metabolismo da cariprazina.^{35,37}

A cariprazina é um inibidor da glicoproteína-P *in vitro* na sua máxima concentração intestinal teórica. As consequências clínicas deste efeito não são totalmente conhecidas, contudo, a utilização de substratos de glicoproteína-P que tenham um índice terapêutico estreito, tais como o dabigatran e a digoxina, poderá exigir uma monitorização e ajuste da dose adicionais.³⁷

Devido aos efeitos primários da cariprazina ao nível do sistema nervoso central (SNC), Reagila® deve ser utilizado com precaução em combinação com outros medicamentos de ação central e com o álcool.³⁷

Dosagem

A dose inicial recomendada de cariprazina é de 1,5 mg, uma vez por dia, sempre à mesma hora, com ou sem alimentos. Posteriormente, a dose poderá ser aumentada com incrementos de 1,5 mg, de acordo com a eficácia do medicamento e tolerância do paciente, até uma dose máxima de 6mg/dia, se necessário. A dose mínima eficaz deve ser mantida.^{34,35,37}

Em doentes idosos, com idade igual ou superior a 65 anos, não existem dados disponíveis suficientes para determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes mais jovens, pelo que a seleção da dose, nestes casos, deve ser realizada com precaução.³⁷

Além disso, não existem dados disponíveis de segurança e eficácia da cariprazina em crianças com menos de 18 anos.³⁷

Perfil de segurança

A cariprazina e os seus metabolitos ativos acumulam-se no organismo ao longo do tempo e, consequentemente, os efeitos adversos podem levar muito tempo até se manifestarem. Os mais comuns são acatisia, discinesia tardia, insónia, cefaleia, tonturas e distúrbios gastrointestinais. Para além disso, os ASGs estão associados à ocorrência de síndrome metabólica. Este termo descreve um conjunto de fatores de risco, nomeadamente a acumulação de gordura abdominal, hipertensão e níveis elevados de glicemia e colesterol no sangue, que se manifestam e coexistem num mesmo paciente, aumentando a probabilidade de o mesmo desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes. Contudo, a cariprazina não demonstrou exercer influência significativa no desenvolvimento dos fatores de risco supramencionados. Este fármaco demonstrou ter menos propensão para o ganho de peso e sonolência, quando comparado com o aripiprazol e o brexpiprazol, mas uma tendência superior para a ocorrência de acatisia.^{35,37}

Por fim, a cariprazina está associada ao aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose relacionada com a demência e, consequentemente, este medicamento não se encontra aprovado para esta população.^{35,37}

Conclusão

A cariprazina é um ASGs com propriedades de agonista parcial nos recetores D3/D2 e um perfil promissor de segurança e tolerabilidade. As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas únicas deste fármaco têm implicações teóricas significativas em termos de opções terapêuticas para o tratamento do défice cognitivo e sintomas negativos, em pacientes com esquizofrenia. Este ASG está associado a menos efeitos adversos, incluindo efeitos metabólicos e cardiovasculares relevantes. O longo tempo de semivida da cariprazina e dos seus metabolitos ativos permite uma manutenção mais prolongada dos níveis sanguíneos de fármaco com eficácia terapêutica durante a não adesão intermitente, parcial ou mesmo total. Evidências demonstraram igualmente que este medicamento poderá ser utilizado no tratamento do transtorno bipolar, contudo esta indicação permanece por aprovar na União Europeia. Concluindo, a cariprazina constitui uma opção terapêutica de grande importância para o controlo dos sintomas negativos em indivíduos com esquizofrenia, uma vez que estes podem persistir mesmo após a remissão dos sintomas positivos, contribuindo para o elevado peso desta patologia em todos os aspetos da vida do doente.

1.2 Utilização de canabinóides na terapêutica

Introdução

O extrato da planta de Cannabis é utilizado como composto medicinal há milhares de anos. O primeiro registo remonta há quase 5000 anos, na China, onde a Cannabis foi usada para o tratamento da malária, obstipação, dores reumáticas e para analgesia no parto. Nos anos 70, começou a ser vendida em farmácias nos Estados Unidos da América, Canadá e Reino Unido. Contudo, surgiu uma grande preocupação relativamente à sua utilização devido aos seus efeitos como agente psicotrópico. Deste modo, a Cannabis foi classificada como droga de abuso e o seu consumo foi criminalizado. Nos últimos 15 anos, observou-se um ressurgimento do interesse nesta planta como agente terapêutico.³⁸ Assim, os produtos à base do extrato de Cannabis têm vindo a ter um papel progressivamente mais importante e abrangente. Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado diversas apresentações desta substância, nomeadamente ao nível da dermocosmética, de tratamentos tópicos anti-inflamatórios e de fármacos. Esta diversidade de apresentações e o conhecimento de que os canabinóides possuem de facto um efeito terapêutico, tem resultado numa crescente procura deste tipo de produtos, particularmente na farmácia comunitária. Deste modo, o farmacêutico tem um papel fundamental na educação para a saúde, contribuindo para uma sociedade informada e consciente, o que se reflete na valorização do profissional de saúde pelo utente.

Taxonomia da Cannabis

A Cannabis é uma planta que pertence à família das Cannabaceae. O número de espécies do género Cannabis tem sido objeto de grande debate. Os taxonomistas caracterizam esta planta com base na sua natureza politépica. Há um consenso entre estes profissionais de que existem, possivelmente, até 4 espécies da planta de Cannabis: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis afghanica*. Contudo, a forma predominante que é amplamente utilizada na sociedade ocidental é a *Cannabis sativa*.³⁹

Morfologia da Cannabis sativa

A *Cannabis sativa* é normalmente uma espécie dióica, isto é, as flores masculinas e femininas desenvolvem-se em plantas separadas. Contudo, em casos particulares, o fenótipo sexual desta planta pode ser flexível, levando ao desenvolvimento de flores hermafroditas ou inflorescências bissexuais, ou seja, um fenótipo monóico.³⁹

As plantas de cannabis possuem estruturas de grande importância designadas tricomas. Estes podem ser de dois tipos: tricomas não glandulares e tricomas glandulares. Por um lado, os tricomas não glandulares são responsáveis pela defesa da planta contra agressões provenientes do meio externo, principalmente através de meios físicos. Estão envolvidos, por exemplo, na limitação do acesso a insetos e outros animais, na prevenção da perda de água ou degradação pela luz e no combate de infeções fúngicas. Por outro, os tricomas glandulares são os principais responsáveis pela biossíntese de canabinóides, compostos biologicamente ativos exclusivos desta planta. Estas estruturas glandulares estão sobretudo presentes nas plantas femininas, particularmente ao nível das partes floridas. Assim, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal canabinóide com propriedades psicotrópicas, encontra-se predominantemente concentrado nas inflorescências da planta feminina. As folhas e as plantas masculinas possuem títulos menores deste composto, enquanto os caules e as sementes apresentam apenas quantidades vestigiais. Estas concentrações estão igualmente dependentes do teor de humidade, luz e da tipologia do solo.^{40,41}

Quimiotaxonomia da *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* contém aproximadamente 540 compostos naturais, dos quais mais de 100 se encontram bem descritos e foram identificados como fitocanabinóides devido à sua estrutura química semelhante. Entre estas substâncias, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal constituinte psicoativo, o Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), quase tão ativo como o anterior, mas em concentrações menores, o canabinol (CBN), pouco ativo, mas em elevadas concentrações, e o canabidiol (CBD), não psicoativo, mas presente em elevadas concentrações na planta, são aquelas que melhor se conhecem a nível científico. Os fitocanabinóides são canabinóides neutros que possuem uma espinha dorsal lipídica com alquilresorcinol e monoterpénos nas suas moléculas. Este tipo de compostos são biossintetizados como ácidos canabinóides e, posteriormente, sofrem descarboxilação, dando origem às suas formas neutras. Existem múltiplos fenótipos químicos (ou quimiotipos) da *Cannabis sativa* que expressam composições químicas diferentes de canabinóides.³⁸ A concentração de Δ^9 -THC na inflorescência seca é utilizada na determinação da psicoatividade. Deste modo, a análise qualitativa e quantitativa da Cannabis é essencial para a caracterização do fenótipo e perfil fitocanabinóide. A *Cannabis sativa* pode ser dividida em três fenótipos: Fenótipo I (droga de abuso), com Δ^9 -THC > 0,5% e CBD < 0,5% (Δ^9 -THC/CBD \geq 1)); Fenótipo intermediário II, com CBD como o principal canabinóide, mas com Δ^9 -THC presente em diferentes concentrações (Δ^9 -THC/CBD \sim 1); Fenótipo III (fibra ou cânhamo), com baixa concentração em Δ^9 -THC (Δ^9 -THC/CBD \leq 1).⁴² Existem também quimiotipos que expressam títulos elevados de outros canabinóides menos conhecidos, tais como canabidivarina (CBDV) ou tetrahydrocannabinavarina (THCV). Além disso, outros compostos fitoquímicos ativos incluem terpenos e compostos fenólicos, tais como os flavonoides. A vasta gama de quimiotipos é particularmente pertinente para as formas medicinais de Cannabis, uma vez que os produtores visam reproduzir fenótipos químicos específicos que apresentem elevado conteúdo em CBD e baixo em THC, com a finalidade de minimizar os efeitos psicotrónicos indesejados e maximizar o efeito terapêutico já demonstrado pelo CBD.³⁸

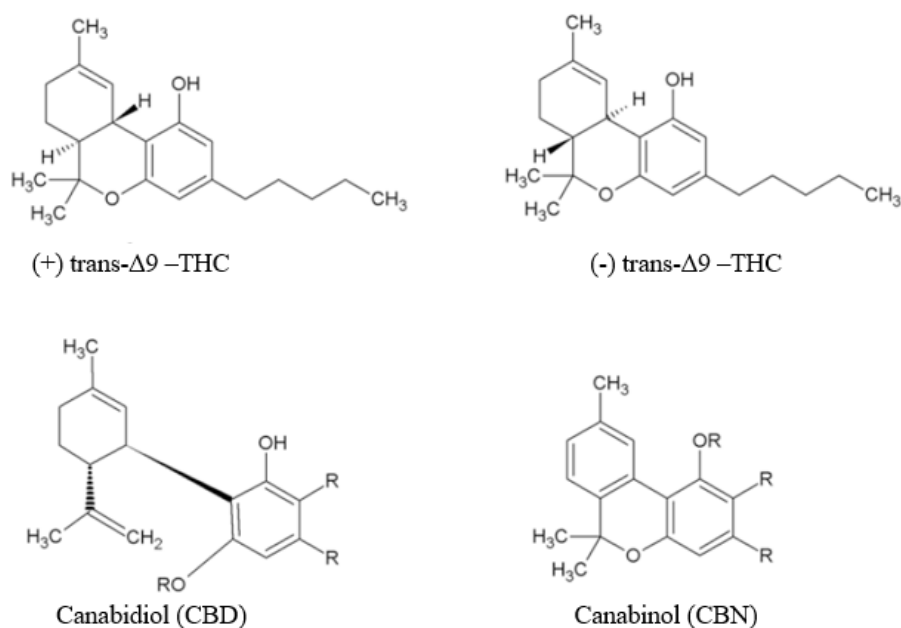


Figura 5. Estrutura química dos principais fitocanabinóides (adaptado de [38]).

Recetores canabinóides

Os canabinóides foram continuamente utilizados ao longo da história devido à sua ação como agente psicotrópico, analgésico e antiemético. O mecanismo de ação subjacente a estes efeitos não era conhecido, mas, devido à natureza hidrofóbica do THC e à sua caracterização tardia, considerava-se que os mesmos se deviam a uma interação com a membrana celular. Todavia, o desenvolvimento de análogos do THC permitiu, em 1988, a identificação do primeiro recetor canabinóide na membrana plasmática. Em 1990, foi clonado o primeiro recetor canabinóide a partir de uma biblioteca de cDNA de córtex cerebral de rato. A sequência genética traduzida deu origem a uma proteína constituída por 473 aminoácidos da família dos recetores acoplados à proteína G (GPCRs). Consequentemente, o homólogo humano, uma proteína constituída por 472 aminoácidos, foi rapidamente identificado e denominado como recetor canabinóide tipo 1 (CB1). Posteriormente, em 1993, um segundo tipo de recetor canabinóide acoplado à proteína G foi clonado a partir de uma linha celular de leucemia promielocítica humana (HL-60). Este recetor encontrava-se extensivamente expresso em macrófagos obtidos a partir do baço e a sua composição em aminoácidos apresentou uma divergência significativa em relação ao recetor CB1, que foi clonado a partir do cérebro de rato. Deste modo, estas evidências permitiram concluir que o recetor CB1 e CB2 são tipicamente expressos em regiões distintas do corpo humano.³⁸

Os efeitos psicotrópicos da cannabis são geralmente mediados pelos recetores CB1, que estão amplamente distribuídos por todo o cérebro, mas principalmente no córtex frontal, nos gânglios basais e no cerebelo. Este tipo de recetores está igualmente presente em vários tecidos e órgãos, incluindo o tecido adiposo, o trato gastrointestinal, a medula espinal, as glândulas suprarrenais e tiroideias, o fígado, os órgãos reprodutores e as células imunitárias. A presença de recetores CB1 em condrócitos e osteócitos, bem como evidências da sua presença em sinoviócitos semelhantes aos fibroblastos, torna-os particularmente interessantes no estudo das doenças reumáticas.^{38,43}

Os recetores CB2 estão principalmente expressos ao nível das células do sistema imunitário, contudo, também podem ser encontrados em vários outros tipos de células, incluindo condrócitos, osteócitos e fibroblastos, o que significa que podem ser considerados os recetores periféricos dos canabinóides. Estes recetores encontram-se igualmente presentes em alguns tecidos nervosos, tais como os gânglios da raiz dorsal e as células microgliais. A expressão dos recetores CB2 nos gânglios linfáticos e no baço é mais elevada do que nas células sanguíneas periféricas e é diferente em várias populações de células imunitárias (células B > células NK > células T CD8 > células T CD4).^{38,43}

Ambos os recetores encontram-se acoplados às proteínas Gi/o e a sua ativação modula várias vias de transdução de sinal intracelular, incluindo inibição da atividade da adenilato ciclase (AC), canais de cálcio e canais de potássio do tipo D, aumento da fosforilação da proteína cinases ativadas por mitogénio (MAPKs) e ativação de canais de potássio do tipo A. Estes processos estão diretamente relacionados com a libertação pré-sináptica de ácido gama-aminobutírico (GABA) e de glutamato, relativamente aos recetores CB1, e na modulação de processos inflamatórios neuronais e do sistema imunitário, quanto aos recetores CB2. Contudo, os recetores CB1 ao contrário dos CB2, demonstraram ativar outras proteínas G em circunstâncias específicas.^{38,43}

Além dos recetores anteriormente mencionados, os endocannabinóides, ligandos endógenos, intervêm na modulação de vários outros recetores e canais, incluindo vários recetores de potencial transitório (TRP)

como o TRP vanilóide tipo 1 (TRPV1) e o TRP vanilóide tipo 4 (TRPV4), GPCRs, tais como GPR 55, GPR18, GPR119, ácido γ -aminobutírico (GABA) A, recetores de glicina e recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR- γ).^{38,43}

Sistema endocanabinóide

Os diversos efeitos conferidos por fitocanabinóides na fisiologia humana e animal são o resultado da sua ligação com os recetores canabinóides endógenos e são afetados pelos níveis dos seus ligandos endógenos (endocanabinóides). Estes recetores e ligandos, em conjunto com as enzimas e os transportadores que controlam o seu metabolismo, constituem o sistema endocanabinóide.⁴⁴

Após a descoberta dos recetores CB1 e CB2, foram identificados dois canabinóides endógenos (endocanabinóides), a N-aracdonil etanolamina (anandamida, AEA) e o 2-aracdonil glicerol (2-AG), que exercem as suas ações através da interação com esses mesmos recetores. Estes endocanabinóides são sintetizados a partir de precursores membranares e apenas sob estímulo, não se encontrando armazenados em vesículas como grande parte dos neurotransmissores. Estas moléculas constituem neuromensageiros de ação retrógrada, isto é, o estímulo é libertado no neurónio pós-sináptico, conduzindo à despolarização e consequente libertação de iões cálcio que estimulam várias fosfolipases. Posteriormente, estas fosfolipases promovem a síntese de endocanabinóides.⁴⁴

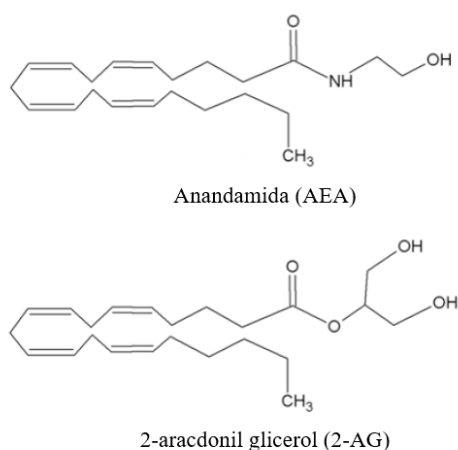


Figura 6. Estrutura química dos principais endocanabinóides (adaptado de [38]).

A AEA é sintetizada pela ação sequencial das enzimas N-acetiltransferase (NAT) e N-acil-fosfatidiletanolamina específica da fosfolipase D (NAPE-PLD). A síntese do 2-AG é mediada pela lípase diacilglicerol (DAGL). Uma vez sintetizados, a AEA e o 2-AG interagem com o transportador membranares dos endocanabinóides (EMT), ficando disponíveis para atuar sobre ao nível dos recetores canabinóides localizados nos terminais pré-sinápticos. Seguidamente, o transportador remove rapidamente estes compostos. Por um lado, a AEA é degradada por uma hidrólase das amidas dos ácidos gordos (“fatty acid amide hydrolase”; FAAH), originando ácido araquidónico (AA) e etanolamina (EtNH₂). Por outro, o 2-AG é degradado pela FAAH ou por uma lípase de gliceróis (“monoacylglycerol lípase”; MAGL) a AA e glicerol. Um mecanismo alternativo é mediado pela ciclooxygenase-2 (COX-2) que converte a AEA a prostaglandina etanolaminas. Estes mecanismos encontram-se representados na figura 7. Foi demonstrado que a AEA tem uma elevada afinidade

- b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
- c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- d) Dor crónica (associada à doença oncológica 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);
- e) Síndrome de Gilles de la Tourette;
- f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
- g) Glaucoma resistente à terapêutica.”

Medicamentos à base de cannabis

Sativex®

A esclerose múltipla (EM) é uma doença progressiva, inflamatória e autoimune do sistema nervoso central, caracterizada pela desmielinização e perda axonal variável. A EM representa uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica, uma vez que pode causar uma grande variedade de sintomas crónicos, nomeadamente espasticidade, fadiga, disfunção da bexiga e dor. Sativex® constitui um fármaco à base de canabinóides aprovado em 2012 pelo INFARMED, I.P. Este encontra-se indicado como tratamento para a melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida à EM, que não responderam de forma satisfatória a outra medicação antiespástica. Este medicamento existe sob a forma farmacêutica de solução para pulverização bucal, sendo constituída por extratos de planta *Cannabis sativa* com uma proporção fixa de aproximadamente 1:1 de Δ^9 -THC e CBD. O Δ^9 -THC constitui a principal substância ativa, atuando como agonista parcial nos recetores CB1 e CB2, modulando a neurotransmissão excitatória (glutamato) e inibitória (GABA). Por outro lado, o CBD pode antagonizar alguns efeitos do Δ^9 -THC, incluindo o seu poder ansiogénico e psicoactivo.⁴⁶

Sativex® destina-se a ser utilizado juntamente com a medicação antiespástica corrente do doente, sendo necessário um período de titulação para se obter a dose ótima. O número e o momento mais adequado para realizar as pulverizações bucais variam entre doentes. Após o período referido, os doentes devem manter a dose ótima obtida. A utilização deste fármaco não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Além disso, não foram realizados estudos específicos em doentes idosos.⁴⁷

Este medicamento é contraindicado em doentes com hipersensibilidade a canabinóides ou a qualquer outro excipiente presente na formulação. Indivíduos com esquizofrenia ou com outras doenças psicóticas não devem igualmente receber tratamentos com esta substância. Além disso, os canabinóides possuem uma excreção considerável no leite materno, o que pode levar a potenciais efeitos adversos ao nível do desenvolvimento dos lactentes. Deste modo, este fármaco encontra-se igualmente contraindicado durante a amamentação.⁴⁷

Tilray Flor Seca THC 18®

Tilray Flor Seca THC 18® é um medicamento de origem vegetal, mais especificamente das flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa L.*, contendo 18% de Δ 9-THC e <1% de CBD. Este medicamento destina-se a ser administrado por inalação através de vaporização e encontra-se indicado apenas para adultos com idade igual ou superior a 25 anos.⁴⁸

A composição específica em Δ 9-THC e CBD determina como a cannabis atua e quais os efeitos adversos associados. Deste modo, inflorescências com um teor elevado de Δ 9-THC (Δ 9-THC >> CBD) atuam positivamente:⁴⁸

- Náuseas e vômitos resultantes, nomeadamente, da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para a hepatite C;
- Estimulação do apetite nos doentes em cuidados paliativos sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Glaucoma resistente à terapêutica.

Inflorescências com um teor elevado de Δ 9-THC ou com um título equilibrado de Δ 9-THC e CBD (Δ 9-THC >> CBD ou Δ 9-THC \approx CBD) atuam positivamente:⁴⁸

- Dor crónica;
- Síndrome de Gilles de la Tourette ;
- Espasticidade associada à EM ou lesões localizadas na espinhal medula.

De realçar que a cannabis medicinal não desempenha um processo curativo das doenças supramencionadas, mas pode reduzir os sintomas que as mesmas provocam. Tilray Flor Seca THC 18® deve ser utilizado apenas nos casos em que os tratamentos convencionais não produziram os efeitos pretendidos ou provocaram efeitos adversos significativos. Tal como o Sativex®, o tratamento com Tilray Flor Seca THC 18® deve ser iniciado com titulação da dose e posterior manutenção da dose ótima.⁴⁸

Este medicamento encontra-se contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade a qualquer canabinóide, transtorno de personalidade grave ou de ansiedade grave, psicose ou historial de psicose anterior, pacientes com menos de 18 anos devido aos efeitos potencialmente adversos no cérebro em desenvolvimento, mulheres grávidas, a planear engravidar ou a amamentar, pacientes com doença cardiovascular grave instável ou doença pulmonar grave e com doenças hepáticas e/ou renais graves.⁴⁸

Na tabela 10, são apresentados outros fármacos à base de canabinóides, mas que, entretanto, foram descontinuados ou aguardam aprovação.

Tabela 10. Outros fármacos à base de canabinóides (adaptado de [49]).

Canabinóide	Nome comercial	Principais componentes	Indicações	Via de administração	Estado
Dronabinol	Marinol®	THC sintético	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia e estimulante do apetite em doentes com SIDA	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Dronabinol	Syndros®	THC sintético	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia e estimulante do apetite em doentes com SIDA	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Nabilona	Cesamet®	Análogo sintético do THC	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Canabidiol	Epidiolex®	Extrato de plantas cannabis de subtipo caracterizado e conhecido	----	Oral	A aguardar aprovação pela EMA

Principais limitações do uso de canabinóides

Os medicamentos que possuem na sua constituição canabinóides como princípio ativo são, geralmente, bem tolerados e os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias, desorientação, sonolência, confusão e xerostomia. Por outro lado, a cannabis é uma planta quimicamente complexa com várias espécies, cada uma com uma combinação e concentração única de canabinóides. Assim, as preparações à base dos extratos desta planta podem produzir efeitos divergentes e inesperados.⁴⁹

A atividade do sistema endocanabinóide demonstrou ser fundamental para o desenvolvimento do cérebro e para os processos de maturação, especialmente durante a adolescência e início da idade adulta. No SNC, os canabinóides podem afetar a atenção, memória percepção e coordenação. O aumento do risco de psicose, especialmente nos indivíduos geneticamente predispostos, encontra-se bem documentado. Além disso, estas substâncias afetam igualmente o desempenho na condução e manuseamento de máquinas, já que alteram a impulsividade motora e o tempo de reação. A cannabis na forma fumada constitui um processo rápido e eficiente de libertação de canabinóides, contudo, esta forma contém vários agentes carcinogêneos. Assim, têm sido desenvolvidos outros métodos, nomeadamente vaporizadores. Quando administrados por via oral, os canabinóides são igualmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, apesar de apresentarem menor biodisponibilidade.⁴⁹

Os canabinóides, em doses elevadas, são inibidores fracos do citocromo P450 (CYP450). O THC, em particular, inibe a CYP3A4, 3A5, 2C9 e 2C19, e o CBD inibe a CYP2C19, 3A4 e 3A5. Assim, é necessário ter especial atenção ao uso concomitante de outros fármacos.⁴⁹

Apesar de vários efeitos, nomeadamente a nível cognitivo e comportamental, serem menos pronunciados em consumidores frequentes de cannabis do que nos ocasionais, diversos estudos indicam a possibilidade de desenvolvimento de tolerância e dependência. Embora esta questão estar mais associada ao consumo recreativo de cannabis, os efeitos de tolerância e dependência devem ser considerados nas abordagens farmacológicas.⁴⁹

Além disso, vários estudos epidemiológicos indicam que o consumo de cannabis durante a gravidez está associado a um risco acrescido de atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença. O THC, devido às suas características lipofílicas, atravessa a barreira placentária, podendo exercer ações diretas sobre o feto, nomeadamente provocar alterações na homeostasia do sistema endocanabinóide, em particular no desenvolvimento placentário.⁴⁹

Por último, o preço dos fármacos à base de canabinóides é particularmente elevado, o que os torna numa opção terapêutica inacessível à maioria da população portuguesa que deles necessite.⁴⁹

Conclusão

A cannabis constituiu uma planta com elevado potencial terapêutico. Assim, são necessários mais estudos que permitam a comunidade científica esclarecer a atividade destes compostos no organismo, nomeadamente na modulação do sistema endocanabinóide, para uma maior compreensão do seu potencial terapêutico. Deste modo, haverá maior oportunidade e capacidade para o desenvolvimento de novos fármacos e o seu estudo e aplicação nas mais diversas patologias.

O trabalho desenvolvido sobre a utilização de canabinóides na terapêutica foi apresentado à equipa da Farmácia Fernandes Lopes (anexo 2).

1.3 Métodos contraceptivos não-cirúrgicos para animais domésticos

Os métodos cirúrgicos para esterilização permanente de animais domésticos, nomeadamente de cães e gatos, são mais comuns do que os métodos contraceptivos não-cirúrgicos reversíveis ou irreversíveis para a gestão da reprodução. Todavia, durante o estágio em farmácia comunitária, observei um interesse crescente pelos métodos não-cirúrgicos de controlo da fertilidade. Devido ao elevado custo de introdução de produtos farmacêuticos no mercado, as opções disponíveis são limitadas. A opção mais simples é frequentemente a utilização, em cães e gatos, de medicamentos testados e aprovados para a administração humana. Os contraceptivos humanos mais utilizados são os métodos baseados em hormonas esteroides, por exemplo, a pílula anticoncepcional combinada, implantes de ação prolongada ou injeções. Alguns destes produtos têm sido testados em cães e gatos, com resultados variáveis de acordo com a substância ativa e a respetiva dose.⁵⁰

Os medicamentos de uso veterinário constituem uma área cada vez mais importante em farmácia comunitária, uma vez que a sociedade tem demonstrado uma preocupação crescente com o bem-estar dos animais de estimação e a saúde pública. Deste modo, o farmacêutico tem um papel fundamental neste contexto, devendo estar informado acerca das terapêuticas disponíveis e de outros produtos de uso veterinário, com o objetivo de garantir o melhor aconselhamento e acompanhamento das pessoas e dos seus animais domésticos.

Regulação hormonal do sistema reprodutor

A hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) é um decapeptídeo produzido ao nível do hipotálamo. No ser humano, o sistema reprodutor é regulado por um processo que requer a ação de hormonas no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. Em homens e mulheres adultos, a secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo resulta na expressão e libertação da hormona foliculoestimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH) pela hipófise anterior. Estas duas gonadotrofinas (FSH e LH) regulam a função dos testículos e dos ovários (gónadas). Em ambos os gêneros, a FSH estimula a produção de gâmetas e a LH intervém na expressão das hormonas esteroides pelas gónadas. Um aumento da concentração deste tipo de hormonas tem como consequência a inibição da produção de GnRH, através de um mecanismo de *feedback* negativo.⁵¹

Foram identificadas mais de 20 isoformas da GnRH entre as espécies de vertebrados. Na maioria destes seres vivos estão presentes pelo menos duas, e normalmente três, formas da GnRH, incluindo a GnRH-I, a GnRH-II e a GnRH-III. Nestas isoformas são conservadas as sequências de aminoácidos da porção N-terminal e C-terminal do decapeptídeo, tal como demonstrado na figura 8.⁵¹

Aminoácidos:

Tyr – Tirosina;
Ser – Serina;
Trp – Triptofano;
His – Histidina;
Glu – Glutamato;
Gly – Glicina;
Leu – Leucina;
Arg – Arginina;
Pro – Prolina.

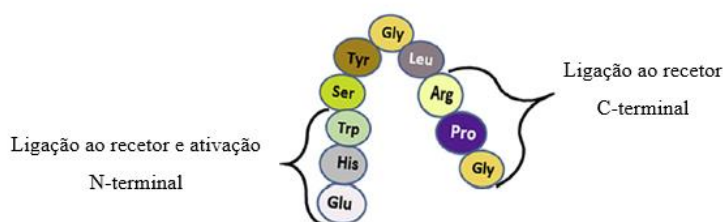


Figura 8. Representação esquemática do decapeptídeo GnRH nos mamíferos (adaptado de [51]).

A GnRH liga-se especificamente ao recetor GnRH-R, expresso principalmente ao nível da hipófise, estimulando a libertação das hormonas gonadotrofinas FSH e LH. As porções C e N-terminal do decapeptídeo têm um papel relevante na ligação e ativação do recetor da GnRH.⁵¹

Métodos contraceptivos baseados em hormonas esteroides

A desregulação hormonal constitui uma alternativa para a supressão temporária da fertilidade em animais domésticos. Hormonas esteroides sintéticas suprimem de forma indireta a fertilidade através da inibição da secreção e libertação de gonadotrofinas pela hipófise, principalmente a hormona luteinizante (LH).

Os **estrogénios sintéticos** são especialmente eficazes na prevenção do pico da concentração de LH associado à ovulação, o que o torna um bom candidato para a contraceção. No entanto, têm também sido associados a graves efeitos secundários, embora os mesmos variem de acordo com as espécies.⁵⁰

Os **progestagénios sintéticos**, em particular o acetato de megestrol (AM), o acetato de medroxiprogesterona e a proligestona, são utilizados há décadas para controlar a fertilidade em cães e gatos. Estas moléculas exercem um efeito de *feedback* negativo sobre o complexo hipotálamo-hipófise. Deste modo, concentrações elevadas e contínuas de fármaco suprimem a produção da FSH e da LH, o que por sua vez impede o crescimento folicular e a ovulação. Contudo, pode permanecer a produção de estrogénio em quantidade suficiente que permita estimulação ligeira do crescimento folicular e a produção de estradiol. O aumento do apetite e o ganho de peso são comuns durante o tratamento com progestagénios. Os efeitos secundários mais graves, evidentes especialmente em doses mais elevadas em animais carnívoros, como cães e gatos, incluem a proliferação glandular a nível uterino e mamário e o desenvolvimento tumoral, a estimulação da hormona do crescimento (GH), a supressão do sistema imunitário e a alteração do metabolismo da glicose, que pode ser associada à diabetes mellitus. Os contraceptivos à base de progestagénios são comercializados sob várias formas farmacêuticas, tais como comprimidos, injeções e implantes.⁵⁰

Nas fêmeas, o tratamento com **androgénios** pode interferir com a fertilidade através de um mecanismo de *feedback* negativo sobre o pico LH, inibindo a ovulação. Estas moléculas também têm sido utilizadas para contraceção em machos, embora com menos de sucesso. Em cães machos, a administração de androgénios pode ser eficaz na contraceção devido à interferência na espermatogénese, após a supressão da libertação de LH. Em gatos de ambos os gêneros os androgénios estão contraindicados porque, apesar de serem capazes de serem eficazes na prevenção da reprodução, estão muito associados a toxicidade hepática fatal.⁵⁰

Outros efeitos contraceptivos incluem a restrição de movimento dos espermatozoides e dos óvulos até ao local de fertilização e a interferência sobre a implantação.⁵⁰

Métodos contraceptivos baseados em hormonas proteicas

A GnRH estimula a cascata endócrina necessária para a reprodução tanto em mamíferos machos como fêmeas. No entanto, quando administrado continuamente, a GnRH provoca a desregulação das gonadotrofinas LH e FSH, levando à supressão da sua produção. A ação semelhante produzida em ambos os mamíferos, machos e fêmeas, permite considerar esta uma opção terapêutica potencialmente eficaz e reversível na contraceção em ambos os gêneros.⁵⁰

Uma desvantagem recorrente da utilização de agonistas de GnRH na contraceção, é a fase inicial da estimulação, na qual ocorre a produção contínua de LH e FSH. O aumento da concentração destas gonadotrofinas poderá estimular o cio e a ovulação. Para além disso, existe uma grande variabilidade individual na duração da eficácia deste tratamento. Não foram relatados efeitos secundários relevantes dos agonistas de GnRH para além dos geralmente observados após a castração cirúrgica ou a ovariectomia, por exemplo, aumento de peso. A principal diferença endócrina com o tratamento agonista com GnRH é que este suprime a produção e libertação LH e FSH, enquanto, após a gonadectomia, estas hormonas permanecem em elevadas concentrações devido à ausência de feedback negativo da GnRH.⁵⁰

Imunocontraceção

Nas últimas duas décadas, foram realizados esforços a fim de desenvolver uma vacina que pudesse suprimir a fertilidade em canídeos e felídeos machos e fêmeas. Foram identificados vários alvos para imunocontraceção, nomeadamente a GnRH, LH e o seu recetor endógeno, antigénios do sémen e da zona pelúcida (ZP) de oócitos. A ZP é uma membrana composta por quatro glicoproteínas (ZP 1-4) que envolvem a membrana plasmática do oócito. Esta estrutura possui inúmeras funcionalidades como a reação da reação acrossómica (passo fundamental para que ocorra a fertilização) e a prevenção da polispermia (mais que um espermatozoide penetra o oócito).⁵²

Imunização contra GnRH

O desenvolvimento de uma vacina de imunização contra a GnRH para imunocontraceção é problemático por várias razões. A GnRH endógena não é naturalmente imunogénico. Consequentemente, em condições normais, a GnRH é reconhecida pelo sistema imunitário como alogénico. Assim, a administração de uma vacina derivada da GnRH endógena não resulta na produção de anticorpos ou apenas medeia uma resposta fraca e de curta duração, porque o ser vivo é tolerante às suas próprias hormonas. No entanto, se a GnRH for alterada de forma a induzir o reconhecimento como material estranho, por exemplo, acoplando-a a outra molécula com diferentes determinantes antigénicos, ocorrerá uma resposta com a produção de anticorpos IgG.⁵²

Com a finalidade de melhorar a antigenicidade, as moléculas de GnRH foram conjugadas com vários antigénios para mobilizar as células T helper. A vacinação com a proteína resultante da fusão entre GnRH canino e o epítipo da célula T helper p35, proveniente da proteína F do vírus da cinomose canina, demonstrou elevada imunogenicidade e resultou na perda da função testicular em cães. A vacinação de cães machos com uma proteína resultante da fusão de GnRH com o toxóide do tétano (toxina atenuada) teve efeitos semelhantes, que foram reversíveis quando a concentração de anticorpos diminuiu. A vacinação de gatos machos utilizando a mesma vacina resultou numa resposta de anticorpos semelhante, mas não causou infertilidade.⁵²

Imunização contra LH e o seu recetor endógeno

A imunocontraceção contra a LH e o seu recetor endógeno tem sido bem-sucedida quando aplicada em cães e gatos. Nos estudos realizados, a função reprodutora em cães machos imunizados contra LH foi severamente prejudicada durante aproximadamente 1 ano. A vacinação de cadelas e gatas com uma vacina

contendo um recetor de LH bovino resultou na supressão do cio durante pelo menos 11 meses, com um regresso ao estado normal da fisiologia reprodutiva após o declínio da concentração dos anticorpos produzidos.⁵²

Imunização contra antígenos do sémen

Os antígenos do sémen são um excelente alvo para as vacinas contraceptivas, visto que estas proteínas são vistas como um corpo estranho ao sistema imunitário tanto dos machos como das fêmeas. No entanto, o espermatozoide não pode ser utilizado na sua totalidade para o desenvolvimento de vacinas, uma vez que partilha vários antígenos com outras células somáticas. Por conseguinte, a investigação tem-se concentrado no desenvolvimento de epítomos específicos de espermatozoides apropriados que aumentam a imunogenicidade e a eficácia. A desidrogenase láctica (LDH-C4) e a acrosina foram isoladas e constituem dois dos principais antígenos específicos dos espermatozoides. Até à data, a imunização com antígenos do sémen não resultou num controlo satisfatório da fertilidade.⁵²

Imunização contra a zona pelúcida

A zona pelúcida (ZP) é uma camada protetora de material proteico, acelular e gelatinoso que cobre a superfície externa dos óvulos nos mamíferos. No cão e no gato, a secreção do ZP tem origem no oócito. A fertilização é um processo complexo que se inicia com a ligação do sémen à ZP. O sémen liga-se especificamente ao recetor da zona pelúcida 3 (ZP3) e ocorre a reação acrossómica, resultando na libertação de enzimas que digerem a ZP, permitindo que os espermatozoides entrem e se fundam com o oócito. Os anticorpos contra os recetores da ZP bloqueiam os espermatozoides, tornando os oócitos impermeáveis aos mesmos. O recetor ZP3 possui epítomos únicos, o que o torna um alvo ideal para a imunização. No entanto, a imunização com proteínas da ZP da mesma espécie tem pouco efeito. O ZP3 de suíno (pZP3) tem sido utilizado de forma consistente no desenvolvimento de vacinas, porque está facilmente disponível nos matadouros e tem semelhanças antigénicas com o ZP3 de cães e gatos.⁵²

Castração química

A castração química constitui outra abordagem não-cirúrgica para a contraceção de cães e gatos machos. Os agentes químicos injetados no testículo, epidídimo ou nos canais deferentes causam infertilidade ao induzirem azoospermia. Este processo não é tecnicamente complexo, sendo barato e adequado para programas de esterilização em larga escala, tanto em cães como em gatos, embora a cauda do epidídimo em gatos seja mais pequena e mais difícil de localizar. Para a realização deste procedimento, a sedação é normalmente utilizada em cães e a anestesia geral é necessária para gatos.⁵²

Piludog®

Durante o estágio curricular realizado em farmácia comunitária, contactei com um dos métodos não-cirúrgicos para controlo da fertilidade disponíveis no mercado. O nome comercial deste medicamento é Piludog®, sendo constituído por 10 mg de acetato de megestrol. Esta substância é um progestagénio de síntese que possui a mesma atividade farmacológica de outros progestativos, isto é, alteração da capacidade secretora ao nível do endométrio, incremento da temperatura corporal basal e inibição da hipófise. O efeito do acetato de megestrol, como agente inibidor do cio, deve-se a uma supressão do desenvolvimento do folículo que se obtém através do mecanismo de *feedback* negativo sobre o complexo hipotálamo-hipófise, conduzindo a uma supressão da FSH.⁵³

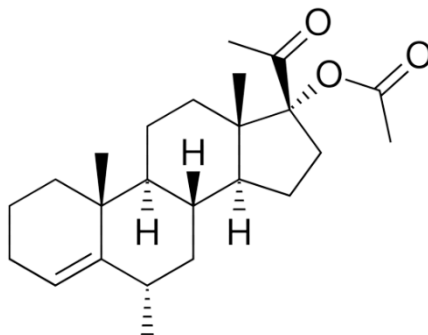


Figura 9. Estrutura química do acetato de megestrol.

Este medicamento de uso veterinário encontra-se indicado para a prevenção do cio, para interrupção da lactação motivada por uma pseudo-gestação, para o tratamento da pseudo-gestação, da satiríase nos machos, do granuloma eosinófilo e da dermatite miliar felina acompanhada ou não de alopecia ou prurido.⁵³

Contraindicações

A administração de acetato de megestrol encontra-se contraindicado em fêmeas pré-pubescentes e em cadelas e gatas gestantes ou com possibilidades de gestação, com história de patologia uterina ou mamária, visto que pode existir um risco acrescido de hiperplasia endometrial, piómera ou tumores mamários, com neoplasia do trato reprodutivo ou outra, e com diabetes mellitus e /ou acromegalia (produção excessiva de hormona do crescimento). Em animais com idade mais avançada, é necessária a monitorização da glicosúria associada à diabetes mellitus e/ou acromegalia.⁵³

Além disso, este fármaco não pode ser administrado em animais com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes que constituem a formulação.⁵³

Advertências e precauções para a utilização em animais

O tratamento com Piludog® pode levar à ocorrência de efeitos indesejáveis, geralmente de caráter transitório., entre os quais se destacam o aumento do apetite e do peso e alterações de comportamento e desenvolvimento mamário.⁵³

Os progestagénios diminuem a sensibilidade de alguns tecidos à insulina. Deste modo, o tratamento prolongado com este tipo de fármacos poderá ter como consequência o desenvolvimento de diabetes mellitus, sendo que os gatos demonstraram ser particularmente sensíveis ao efeito diabetogénico dos progestagénios.⁵³

Posologia e via de administração

Piludog[®] é um fármaco que existe sob a forma farmacêutica de comprimido para administração *per os*. O esquema posológico varia conforme a indicação terapêutica.⁵³

A cadela é uma fêmea monoéstrica, ou seja, exibe apenas um ciclo éstrico (cio) por época reprodutiva. O ciclo éstrico da cadela compreende três fases características – proestro, estro e diestro – às quais se segue um período de inatividade funcional ovárica – o anestro. De modo a prevenir o cio na cadela, um mês antes da data prevista para o aparecimento do mesmo, no anestro, deve-se administrar o medicamento veterinário durante 32 dias, com uma dose diária de 0,5 mg/Kg de peso vivo.⁵³

Para promover a interrupção do cio, administração de durante Piludog[®] deve ser realizada nos 3 primeiros dias do proestro, quando a hemorragia proestral for evidente, na dose diária de 2 mg/Kg, durante 4 dias, seguida da dose diária de 0,5 mg/Kg durante 16 dias.⁵³

A gata é considerada uma espécie poliéstrica sazonal, uma vez que a sua atividade sexual não é contínua ao longo do ano e, numa mesma época reprodutiva, pode ter vários períodos de cio. Assim, com o objetivo de prevenir o cio na gata, deve-se ser administrado ½ comprimido de 15 em 15 dias, no anestro e durante o período pretendido. Em alternativa, aos primeiros sinais de cio, no proestro, administrar ½ comprimido durante 3 dias e depois ½ comprimido de 15 em 15 dias.⁵³

Propriedades farmacocinéticas

O acetato de megestrol é bem absorvido ao nível gastrointestinal. Após a administração oral, o pico de concentração plasmática é atingido entre 1 e 5 horas. Esta substância parece ser completamente metabolizado ao nível do fígado, resultando na formação de metabolitos. Estes são, na sua maioria, esteroides livres e esteroides glucoronconjugados. A via urinária parece constituir a principal via de eliminação, uma vez que, após estudos nos quais foram administrados por via oral 4 – 90 mg de acetato de megestrol rádio marcado, cerca de 66% da dose total foi excretada através da urina e cerca de 20% através das fezes.⁵³

Conclusão

Os métodos contraceptivos não-cirúrgicos, reversíveis ou irreversíveis, para animais domésticos têm ganho uma preferência crescente por parte da população, relativamente aos métodos cirúrgicos. Os métodos não-cirúrgicos irreversíveis provocam infertilidade permanente e perda de comportamento sexual. Estes processos são seguros e não têm efeitos secundários para as espécies-alvo e não alvo (incluindo seres humanos) em caso de exposição acidental ou autoinjecção. Possuem uma boa eficácia em cães e gatos, de ambos os sexos. As formulações são produzidas em grande escala e são estáveis, permitindo o seu manuseamento em condições de campo. Além disso, estes medicamentos são economicamente acessíveis e rentáveis. Em comparação, os métodos cirúrgicos colocam o ser vivo em risco devido à utilização de anestesia geral e possuem uma recuperação dolorosa. Por outro lado, a remoção cirúrgica dos ovários, útero ou testículos é contranatura, podendo constituir um problema ideológico. Deste modo, os métodos contraceptivos não-cirúrgicos têm ganho relevância no mercado dos medicamentos de uso veterinário.⁵⁴

Conclusão global

O estágio curricular na Farmácia Fernandes Lopes permitiu-me perceber qual a importância do farmacêutico comunitário para a sociedade. O farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada na medida em que tem a possibilidade de desempenhar um papel ativo na prevenção e promoção da saúde. A farmácia comunitária é o primeiro espaço de saúde ao qual a comunidade recorre. Neste contexto, o farmacêutico possui uma proximidade maior com a população e tem um papel fundamental no que diz respeito à transmissão de informação ao doente sobre o uso correto dos medicamentos, quais os cuidados a ter, promovendo sempre a adesão correta à terapêutica e identificando problemas relacionados com a medicação. Adicionalmente, outros serviços farmacêuticos prestados nestes espaços de saúde, nomeadamente, a medição de parâmetros bioquímicos, permite o controlo e o rastreio precoce de diversas patologias. Deste modo, o farmacêutico comunitário contribui para a poupança de recursos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), uma vez que quanto mais proeminente for a promoção da saúde, maior será a probabilidade de evitar o desenvolvimento de doenças. Além disso, quanto mais precoce for a deteção de patologias e quanto maior for a adesão à terapêutica correspondente, mais fácil será o seu tratamento, podendo inclusivamente evitar-se internamentos e a alteração da medicação para fármacos com custos mais elevados.

O estágio curricular no Hospital de Magalhães Lemos, E.P.E. possibilitou-me compreender qual a importância do farmacêutico hospitalar na rede de cuidados de saúde secundários. O farmacêutico desempenha um papel fulcral no estabelecimento de protocolos de utilização correta de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos em ambiente hospitalar, visto que tem um papel ativo na comunicação direta com os restantes profissionais de saúde a este respeito. Nesse sentido, a validação de prescrições médicas é um processo essencial para assegurar a qualidade e eficácia da terapêutica, e segurança do doente. A reconciliação da terapêutica demonstrou ser igualmente um processo muito importante para evitar falhas de informação na transferência de doentes entre serviços e unidades de saúde, bem como para analisar cuidadosamente o plano farmacoterapêutico.

Concluindo, com a realização do estágio curricular em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar, constatei que o farmacêutico possui todas as competências técnico-científicas para constituir uma peça fundamental no SNS, contribuindo para dar resposta a muitas das fragilidades e necessidades mesmo.

Bibliografia

- [1] The University of British Columbia: Division of Endocrinology | Department of Medicine. Diabetes Mellitus. [Online] Disponível em: <https://endocrinology.medicine.ubc.ca/endocrine-conditions/diabetes-mellitus/> (consultado a 22/06/2022);
- [2] Saúde no futuro | Unidade de Saúde Familiar. Carla Rabaça, Catarina Sapage, Cecília Rego e Ricardo Silva. Pé Diabético. 2011. [Online] Disponível em: https://usf-saudenofuturo.min-saude.pt/educacao_saude/diabetes/Documents/Folheto%20sobre%20o%20P%C3%A9%20Diab%C3%A9tico.pdf (consultado a 22/06/2022);
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Foot Health. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/healthy-feet.html> (consultado a 22/06/2022);
- [4] Pereira S. Abordagem do risco cardiovascular no doente hipertenso. Acta Médica Portuguesa. 2010. 23: 223–226. [Online] Disponível em: [file:///D:/Transfer%C3%A9ncias/josekarvalho,+223-6%20\(3\).pdf](file:///D:/Transfer%C3%A9ncias/josekarvalho,+223-6%20(3).pdf) (consultado a 10/07/2022);
- [5] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Fatores de risco da doença cardiovascular. 2021. [Online] Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/> (consultado a 11/07/2022);
- [6] Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME). Serviço de Determinação de Parâmetros. 2022. (consultado a 13/07/2022);
- [7] Centro de Informação do Medicamento (CIM). Aurora Simón. Colesterol e risco cardiovascular. 2015. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_colesterol_36658995059412974c8bbf.pdf (consultado a 11/08/2022);
- [8] Ana Rita do Vale e Castro. Suplementos Alimentares numa Farmácia Comunitária. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016. (consultado a 12/08/2022);
- [9] Centro de Informação do Medicamento (CIM). Ana Paula Mendes. Administração de medicamentos por sonda. 2011. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-mai-ago-2011/> (consultado a 16/03/2022);
- [10] Hospital Clínico San Carlos | Servicio de Farmacia. Guía de Administración de Medicamentos por Sondas del Alimentación Enteral 2012. [Online] Disponível em: <http://www.cuidarypaliar.es/wp-content/uploads/2016/11/Guia-de-administracion-de-medicamentos-por-sondas-de-alimentacion-enteral.pdf> (consultado a 16/03/2022);
- [11] Resumo das Características do Medicamento Galvus 50 mg (Vildagliptina 50 mg), INFOMED. 2021 (consultado a 18/03/2022);
- [12] Resumo das Características do Medicamento para a Clozapina 100 mg (Clozapina Mylan 100 mg), INFOMED. 2016. (consultado a 25/03/2022);
- [13] Gupta S, Khastgir U, Croft M, Roshny S. Management of clozapine-induced sialorrhoea. BJPsych Advances. 2019; 1–3. [Online] Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/management-of-clozapine-induced-sialorrhoea/22D837DD7C9B86E1FCC272B565C4C239> (consultado a 25/03/2022);

- [14] Prahara SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*. 2006; 185(3): 265–273. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16514524/> (consultado a 25/03/2022);
- [15] Mustafa, F. Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhea. *African Journal of Psychiatry*. 2013; 16(4). [Online] Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/91126> (consultado a 27/03/2022);
- [16] Sharma A, Ramaswamy S, Dahl E, Dewan V. Intraoral Application of Atropine Sulfate Ophthalmic Solution for Clozapine-Induced Sialorrhea. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38(9): 1538–1538. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252196/> (consultado a 29/03/2022);
- [17] Damásio J, Carvalho S. Doenças do Movimento Induzidas por Fármacos: A Importância dos Psicofármacos. *Acta Médica Portuguesa*. 2011; 24: 915-922. [Online] Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1577/116> (consultado a 05/04/2022);
- [18] Resumo das Características do Medicamento para a Ginkgo biloba 120 mg (Ginkgo Biloba Krka 120 mg), INFOMED. 2018. (consultado a 05/04/2022);
- [19] Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(5): 615-21. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20868638/> (consultado a 05/04/2022);
- [20] Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophr Bull*. 1999; 25(4): 731-40. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897874/> (consultado a 07/04/2022);
- [21] Zhang XY, Zhang WF, Zhou DF, Chen DC, Xiu MH, Wu HR, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(8): 700-6. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695185/> (consultado a 07/04/2022);
- [22] J. Covita. Effect of BDNF on synaptic and extrasynaptic NMDA currents. PhD Thesis, Universidade de Lisboa, 2013. (consultado a 07/04/2022);
- [23] Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81(5): 463–469. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897874/> (consultado a 07/04/2022);
- [24] European Medicines Agency (EMA). Reagila. 2017. [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reagila> (consultado a 09/04/2022);
- [25] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016; 388(10039), 86–97. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/> (consultado a 10/04/2022);
- [26] Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophrenia Research*. 2018; 204, 282-288. [Online] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996418305127> (consultado a 12/04/2022);

- [27] World Health Organization. Schizophrenia. 2022. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (consultado a 12/04/2022);
- [28] Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(8), 537–551. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777127/> (consultado a 12/04/2022);
- [29] Haller C, Padmanabhan J, Lizano P, Torous, J, Keshavan M. Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Reports*. 2014; 6. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184047/> (consultado a 12/04/2022);
- [30] Morgan CJA, Freeman TP, Powell J, Curran HV. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational Psychiatry*. 2016; 6(2), e738–e738. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872423/pdf/tp2015219a.pdf> (consultado a 12/04/2022);
- [31] Manual de Introdução Hospitalar de Reagila®. Jaba Recordati. 2020. (consultado a 15/04/2022);
- [32] Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36(9), 543–554. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876424/> (consultado a 15/04/2022);
- [33] Centro de Informação do Medicamento (CIM). Sara Silva Alexandra. Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos. 2020. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_julho_setembro_2020_10194386645f98af2208b9.pdf (consultado a 15/04/2022);
- [34] Correll CU, Dmeyerenaere K, Fagiolini A, Hajak G, Pallanti S, Racagni G, Singh S. Cariprazine in the management of negative symptoms of schizophrenia: state of the art and future perspectives. *Future Medicine*. 2020. [Online] Disponível em: <https://psychscenehub.com/psychinsights/cariprazine-mechanism-of-action-psychopharmacology-clinical-application/> (consultado a 19/04/2022);
- [35] Psych Scene Hub. Cariprazine – Mechanism of action | Psychopharmacology| Clinical application. 2022. [Online] Disponível em: <https://psychscenehub.com/psychinsights/cariprazine-mechanism-of-action-psychopharmacology-clinical-application/> (consultado a 19/04/2022);
- [36] Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Drug Design, Development and Therapy. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. 2019; 13: 3229–3248. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754336/> (consultado a 19/04/2022);
- [37] Resumo das Características do Medicamento para a Reagila (Cariprazina), INFOMED. (consultado a 22/04/2022);
- [38] Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*. 2019: 151–165. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332738/> (consultado a 20/06/2022);
- [39] ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Phytocannabinoids*. 2017; 103: 1-36. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120229/> (consultado a 20/06/2022);
- [40] Dinis-Oliveira R, et al. The Clinical Toxicology Perspective on the Therapeutic Use of Cannabis

- and Cannabinoids. *Acta Med Port*, 2019. 32(2): 87-90. [Online] Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10896/5609> (consultado a 20/06/2022);
- [41] EMCDDA: Cannabis Drug Profile. [Online] Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_en (consultado a 20/06/2022);
- [42] Salamone S, Waltl L, et al. Phytochemical Characterization of Cannabis sativa L. Chemotype V Reveals Three New Dihydrophenanthrenoids That Favorably Reprogram Lipid Mediator Biosynthesis in Macrophages. *MDPI*, 2022. [Online] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/11/16/2130/pdf> (consultado a 20/06/2022);
- [43] Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity—the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(12): 4448. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352399/> (consultado a 20/06/2022);
- [44] Fonseca BN, Costa MA, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. 2013; 2(2): 97-104. [Online] Disponível em: <https://actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105> (consultado a 25/06/2022);
- [45] INFARMED, Deliberação n.º 11/CD/2019, de 31.01.2019. Canábis para fins medicinais: indicações terapêuticas. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es%20+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027> (consultado a 25/06/2022);
- [46] Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D’Aleo G, Bramanti P, Calabrò RS. Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. *Pain Medicine*. 2016; 0: 1-10. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764336/> (consultado a 27/06/2022);
- [47] Resumo das Características do Medicamento para Sativex, INFOMED. 2022 (consultado a 27/06/2022);
- [48] Resumo das Características do Medicamento para Tilray Flor Seca THC 18, INFOMED. 2021 (consultado a 27/06/2022);
- [49] Fonseca BM, Soares A, Teixeira N, Correia-da-Silva G. Canábis e Canabinóides para Fins Medicinais. *Revista Portuguesa da Farmacoterapia*. 2019. [Online] Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/211> (consultado a 27/06/2022);
- [50] Asa CS. Contraception in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2018; 48(4): 733–742. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685519/> (consultado a 15/07/2022);
- [51] Khazeni S, Varamini P. Gonadotropin Releasing Hormone. Reference Module in Biomedical Sciences. 2018. [Online] Disponível em: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/28/11/ERC-20-0442.xml> (consultado a 15/07/2022);
- [52] Kutzler M, Wood A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 2006; 66(3): 514–525. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757019/> (consultado a 15/07/2022);
- [53] Resumo das Características do Medicamento para Piludog, DGAV. 2020 (consultado a 17/07/2022);



[54] World Society for the Protection of Animals. Non-surgical methods for controlling the reproduction of dogs and cats. [Online] Disponível em: https://caninerabiesblueprint.org/IMG/pdf/Link75_NonSurgicalMethodsReproduction_WSPA.pdf (consultado a 17/07/2022).

Anexos

Anexo 1 – Folheto informativo sobre “Pé Diabético”.

Características de um pé de risco

- Existência de deformações;
- Alteração ou redução da mobilidade articular;
- Perda de sensibilidade;
- Presença de calosidades;
- História anterior de úlcera no pé;
- Maus hábitos de higiene.




O que é o pé diabético?

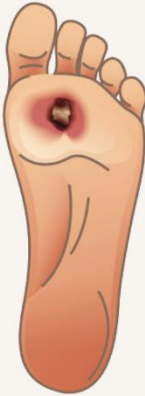
O pé diabético é uma das complicações tardias mais frequentes na Diabetes. Nestes pacientes, os problemas ao nível dos pés são consequência dos efeitos de três fatores - a **doença vascular periférica** (os vasos sanguíneos ficam estreitados e endurecidos, o que complica a circulação), a **neuropatia** (a Diabetes acelera a destruição dos neurónios que transportam a informação até aos membros inferiores e o indivíduo perde alguma ou a totalidade da sensibilidade dos pés) e **suscetibilidade às infeções** que podem levar ao aparecimento de lesões.

Sintomas do pé diabético

- Formigueiro;
- Falta de sensibilidade;
- Dor;
- Picadelas;
- Dormência, principalmente ao deitar.



Pé Diabético



Prevenção

Este tipo de complicações evoluem de forma silenciosa e muitas vezes já estão instaladas quando são detetadas. É possível reduzir os seus danos através de um controlo rigoroso da glicemia, da pressão arterial e do colesterol.



- Evitar a utilização de tabaco;
- Prática de exercício físico.

Diariamente

- Observar muito bem os pés: verifique se aparecem manchas, feridas, gretas, entre outras lesões;



- Lavar bem os pés com água morna e corrente;
- Usar sabonete com pH neutro;

- Secar muito bem os pés (ter em atenção a zona interdigital - com uma toalha de algodão, de preferência de cor clara);



- Usar um creme hidratante, porém não colocar na zona interdigital;
- Usar meias de cor clara, preferencialmente de algodão, sem elásticos e sem costuras;
- Usar sapatos adequados: biqueira larga, peito alto e com cordões ou fecho de velcro ajustável;
- Ao caminhar, o pé não deve deslizar dentro do sapato nem deve sentir nenhum ponto de pressão;
- Inspeccionar os sapatos antes de os calçar.

Semanalmente

- Usar lixa de pés para as calosidades;
- Limar as unhas a direito e com lima de cartão.

Para além disso, alguns comportamentos devem ser evitados, nomeadamente:

- Andar descalço;
- Manter os pés húmidos durante longos períodos de tempo;
- Aplicar produtos que pintem a pele;
- Aplicar calçidas;
- Utilizar sacos de água quente;
- Estar com os pés expostos junto de lareiras ou aquecedores.

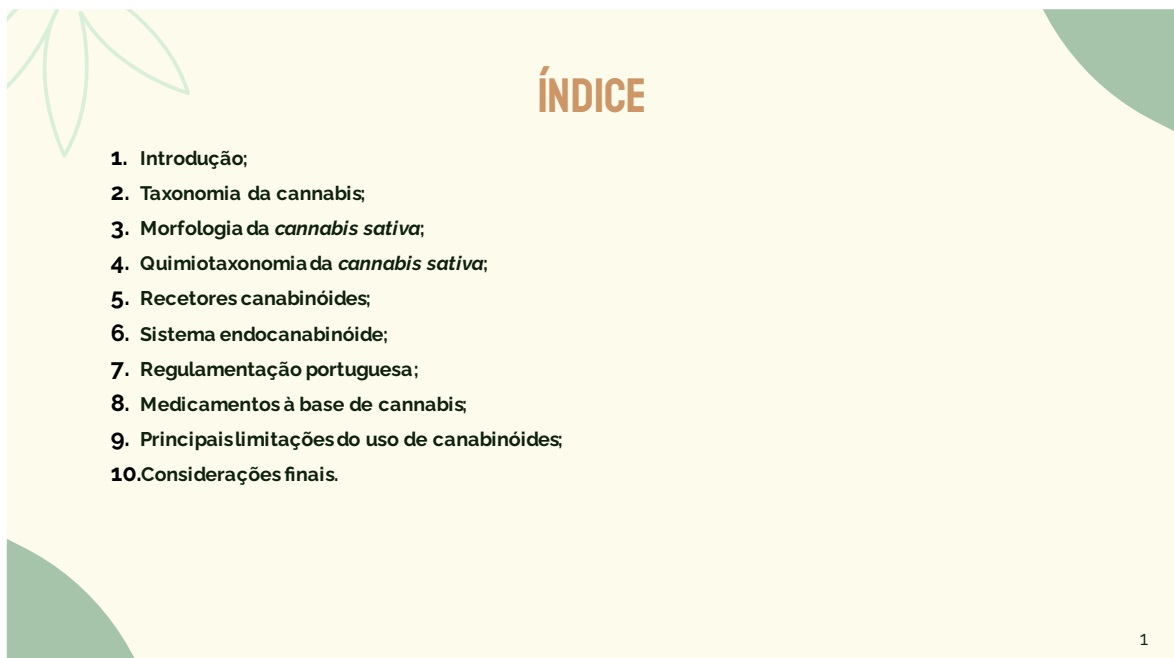


Se identificar alguma alteração nos seus pés, contacte o seu médico ou farmacêutico.



Trabalho realizado por Hugo Silva (p20770709)

Anexo 2 - PowerPoint “Utilização de canabinóides na terapêutica” apresentado na Farmácia Fernandes Lopes.



I. INTRODUÇÃO

- O extrato da planta de cannabis é utilizado como composto medicinal há milhares de anos. O primeiro registo remonta há quase 5000 anos, na China, onde a Cannabis foi usada para o tratamento da malária, obstipação, dores reumáticas e para analgesia no parto.¹
- Nos anos 70, começou a ser vendida em farmácias nos Estados Unidos da América, Canadá e Reino Unido. Contudo, surgiu uma grande preocupação relativamente à sua utilização devido aos seus efeitos como agente psicotrópico. Deste modo, a cannabis foi classificada como droga de abuso e o seu consumo foi criminalizado.¹
- Nos últimos 15 anos, observou-se um ressurgimento do interesse nesta planta como agente terapêutico. Assim, os produtos à base do extrato de cannabis têm vindo a ter um papel progressivamente mais importante e abrangente.¹

1. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. 2019; 151–165. [Online] Disponível em : https://doi.org/10.1007/978-94-007-5122-0_11. (consultado a 20/06/2022)

2

2. TAXONOMIA DA CANNABIS

A Cannabis é uma planta que pertence à família das Cannabaceae.²



2. Eshby MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Gahli A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Phytocannabinoids. 2017; 103: 1–36. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-94-007-5122-0_11. (consultado a 20/06/2022)

3

3. MORFOLOGIA DA *CANNABIS SATIVA*

- A *Cannabis sativa* é normalmente uma espécie dióica, isto é, as flores masculinas e femininas desenvolvem-se em plantas separadas. Contudo, em casos particulares, o fenótipo sexual desta planta pode ser flexível, levando ao desenvolvimento de flores hermafroditas ou inflorescências bissexuais, ou seja, um fenótipo monóico.^{2,3}
- As plantas de cannabis possuem estruturas de grande importância designadas tricomas.⁴

TRICOMAS GLANDULARES

Responsáveis pela biossíntese de canabinóides, compostos biologicamente ativos exclusivos desta planta.

TRICOMAS NÃO GLANDULARES

Responsáveis pela defesa da planta contra agressões provenientes do meio externo, principalmente através de meios físicos.

2. BSBoby MA, Radwan MM, Gal W, Chaudh S, Ghali A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Phytochemicals*. 2017; 103: 1-36. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170224/> (consultado a 20/06/2022).

3. Davis-Oliveira R, et al. The Clinical Toxicology Perspective on the Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids. *Acta Med Port*. 2019; 32(2): 87-90. [Online] Disponível em: <https://www.actamedportuguesa.com.br/revista/ver-publicacao.php?publicacao=12886&pagina=1> (consultado a 20/06/2022).

4. EMCDDA: Cannabis Drug Profile. [Online] Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_en (consultado a 20/06/2022).

4. QUIMIOTAXONOMIA DA *CANNABIS SATIVA*

- A *Cannabis sativa* contém aproximadamente 540 compostos naturais, dos quais mais de 100 se encontram bem descritos e foram identificados como fitocanabinóides devido à sua estrutura química semelhante. Entre estas substâncias, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal constituinte psicoativo, o canabinol (CBN), pouco ativo, mas em elevadas concentrações, e o canabidiol (CBD), não psicoativo, mas presente em elevadas concentrações na planta, são aquelas que melhor se conhecem a nível científico.¹

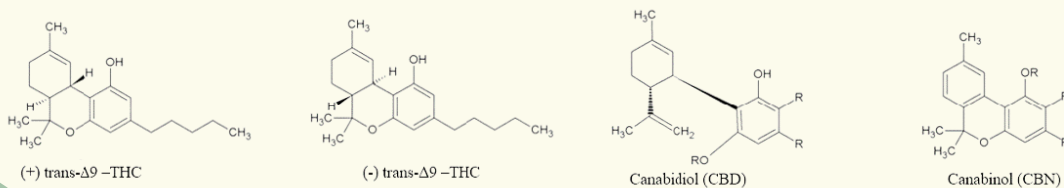


Figura 1. Estrutura química dos principais fitocanabinóides (adaptado de [38]).

1. Anis MR, Al-Diw. Pharmacology of Medical Cannabis. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*. 2019: 151-165. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137278/> (consultado a 20/06/2022).

4. QUIMIOTAXONOMIA DA *CANNABIS SATIVA*

- Existem múltiplos fenótipos químicos (ou quimiotipos) da *Cannabis sativa* que expressam composições químicas diferentes de canabinóides.³⁸ A concentração de $\Delta 9$ -THC na inflorescência seca é utilizada na determinação da psicoatividade. Deste modo, a análise qualitativa e quantitativa da Cannabis é essencial para a caracterização do fenótipo e perfil fitocanabinóide.¹

Fenótipo I – Droga de abuso

$\Delta 9$ -THC > 0,5% e CBD < 0,5%
($\Delta 9$ -THC/CBD ≥ 1)

Fenótipo intermediário II

CBD - principal canabinóide
 $\Delta 9$ -THC - presente em
diferentes concentrações

($\Delta 9$ -THC/CBD ~ 1)

Fenótipo III – Fibra ou cânhamo

Baixa concentração em $\Delta 9$ -THC
($\Delta 9$ -THC/CBD ≤ 1)

1. Amin MR, Al-Diw. Pharmacology of Medical Cannabis. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. 2019; 151–165. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9722-0_11. (consultado a 20/06/2022).

6

5. RECEPTORES CANABINÓIDES

Receptores CB1

Estão amplamente distribuídos por todo o cérebro, mas principalmente no córtex frontal, nos gânglios basais e no cerebelo. Este tipo de receptores está igualmente presente em vários tecidos e órgãos, incluindo o tecido adiposo, o trato gastrointestinal, a medula espinal, as glândulas suprarrenais e tiroideias, o fígado, os órgãos reprodutivos e as células imunitárias.¹⁵

Receptores CB2

Estão principalmente expressos ao nível das células do sistema imunitário, contudo, também podem ser encontrados em vários outros tipos de células, incluindo condrócitos, osteócitos e fibroblastos, o que significa que podem ser considerados os receptores periféricos dos canabinóides. Estes receptores encontram-se igualmente presentes em alguns tecidos nervosos, tais como os gânglios da raiz dorsal e as células microgliais.¹⁵

1. Amin MR, Al-Diw. Pharmacology of Medical Cannabis. Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology. 2019; 151–165. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9722-0_11. (consultado a 20/06/2022).
5. Alkhalil-Harraz O, O'R. Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity —the Journey from the Beach to the Bench and Back. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(12):4448. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>. (consultado a 20/06/2022).

7

6. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

- Os diversos efeitos conferidos por fitocanabinóides na fisiologia humana e animal são o resultado da sua ligação com os receptores canabinóides endógenos e são afetados pelos níveis dos seus ligandos endógenos (endocanabinóides). Estes receptores e ligandos, em conjunto com as enzimas e os transportadores que controlam o seu metabolismo, constituem o sistema endocanabinóide.⁶
- Após a descoberta dos receptores CB1 e CB2, foram identificados dois canabinóides endógenos (endocanabinóides), a N-aracdonil etanolamina (anandamida, AEA) e o 2-aracdonil glicerol (2-AG), que exercem as suas ações através da interação com esses mesmos receptores.⁶

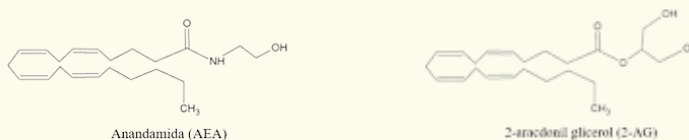


Figura 2. Estrutura química dos principais endocanabinóides (adaptado de [38]).

6. Fonseca BN, Costa MA, Almeida M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O Sistema Endocanabinóide - uma perspectiva terapêutica. 2013; 3(2): 97-104. [Online] Disponível em: <http://www.farmacologia.com.br/revista.php?idpublicacao=64108> (consultado a 25/06/2022)

8

6. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

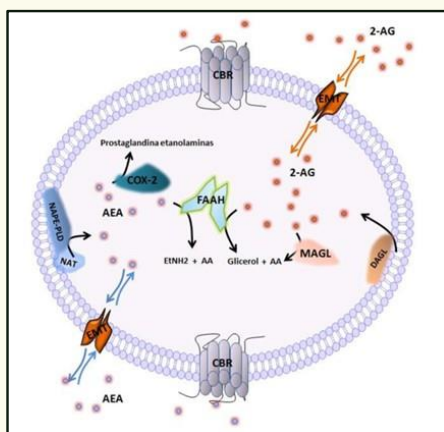


Figura 3. Representação esquemática da produção de endocanabinóides (adaptado de [6]).

6. Fonseca BN, Costa MA, Almeida M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. O Sistema Endocanabinóide - uma perspectiva terapêutica. 2013; 3(2): 97-104. [Online] Disponível em: <http://www.farmacologia.com.br/revista.php?idpublicacao=64108> (consultado a 25/06/2022)

9

7. REGULAMENTAÇÃO PORTUGUESA

- Em Portugal, a comercialização de preparações ou substâncias à base da planta de cannabis para fins medicinais requer a uma autorização de colocação no mercado concedida pelo INFARMED, I.P., conforme estabelecido no Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, uma vez que os níveis atuais de evidência para a segurança e eficácia para este tipo de substâncias não cumprem as normas europeias. Deste modo, o INFARMED, I.P. definiu a lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para a prescrição de preparações e substâncias à base de cannabis, sendo que a mesma é apenas autorizada em casos específicos nos quais se determine que os tratamentos convencionais, com medicamentos autorizados, não produzem os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes.⁷

7. REGULAMENTAÇÃO PORTUGUESA

LISTA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS CONSIDERADAS APROPRIADAS:

- a) Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;⁷
- b) Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);⁷
- c) Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;⁷
- d) Dor crónica (associada à doença oncológica 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);⁷
- e) Síndrome de Gilles de la Tourette;⁷
- f) Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;⁷
- g) Glaucoma resistente à terapêutica.⁷

8. MEDIACAMENTOS À BASE DE CANNABIS

Sativex®

Sativex® destina-se a ser utilizado juntamente com a medicação antiespástica corrente do doente, sendo necessário um período de titulação para se obter a dose ótima. O número e o momento mais adequado para realizar as pulverizações bucais variam entre doentes. Após o período referido, os doentes devem manter a dose ótima obtida. A utilização deste fármaco não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Além disso, não foram realizados estudos específicos em doentes idosos.⁸

8. Resumo das Características do Medicamento para Sativex, INFOMED, 2022 (consultado a 27/06/2022);

9. Resumo das Características do Medicamento para Tilray Flor Seca THC 18, INFOMED, 2021 (consultado a 27/06/2022);

Tilray Flor Seca THC 18®

Tilray Flor Seca THC 18® é um medicamento de origem vegetal, mais especificamente das flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa L.*, contendo 18% de $\Delta 9$ -THC e <1% de CBD. Este medicamento destina-se a ser administrado por inalação através de vaporização e encontra-se indicado apenas para adultos com idade igual ou superior a 25 anos.^{8,9}

12

8. MEDIACAMENTOS À BASE DE CANNABIS

Tilray Flor Seca THC 18®

- A composição específica em $\Delta 9$ -THC e CBD determina como a cannabis atua e quais os efeitos adversos associados. Deste modo, inflorescências com um teor elevado de $\Delta 9$ -THC ($\Delta 9$ -THC >> CBD) atuam positivamente: náuseas e vômitos resultantes, nomeadamente, da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de VIH e medicação para a hepatite C, estimulação do apetite nos doentes em cuidados paliativos sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA e glaucoma resistente à terapêutica.^{8,9}
- Inflorescências com um teor elevado de $\Delta 9$ -THC ou com um título equilibrado de $\Delta 9$ -THC e CBD ($\Delta 9$ -THC >> CBD ou $\Delta 9$ -THC = CBD) atuam positivamente: dor crónica, Síndrome de Gilles de la Tourette e espasticidade associada à EM ou lesões localizadas na espinhal medula.^{8,9}

8. Resumo das Características do Medicamento para Sativex, INFOMED, 2022 (consultado a 27/06/2022);

9. Resumo das Características do Medicamento para Tilray Flor Seca THC 18, INFOMED, 2021 (consultado a 27/06/2022);

13

8. MEDIACAMENTOS À BASE DE CANNABIS

Canabinóide	Nome comercial	Principais componentes	Indicações	Via de administração	Estado
Dronabinol	Marinol®	THC sintético	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia e estimulante do apetite em doentes com SIDA	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Dronabinol	Syndros®	THC sintético	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia e estimulante do apetite em doentes com SIDA	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Nabilona	Cesamet®	Análogo sintético do THC	Náuseas e vômitos severos associados à quimioterapia	Oral	Aprovado, mas descontinuado
Canabidiol	Epidiolex®	Extrato de plantas cannabis de subtipo caracterizado e conhecido	-----	Oral	A aguardar aprovação pela EMA

Tabela 1. Outros fármacos à base de canabinóides (adaptado de [10]).

14

10. Fonseca BM, Soares A, Teixeira N, Correia da Silva G. Cannabis e Canabinóides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa de Farmacotopia. 2019. [Online] Disponível em: <https://www.revista-portuguesa-farmacotopia.pt/revista/2019/214> (consultado a 27/06/2022)

9. PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DO USO DE CANNABINÓIDES

- A cannabis é uma planta quimicamente complexa com várias espécies, cada uma com uma combinação e concentração única de canabinóides. Assim, as preparações à base dos extratos desta planta podem produzir efeitos divergentes e inesperados.¹⁰
- No SNC, os canabinóides podem afetar a atenção, memória percepção e coordenação. O aumento do risco de psicose, especialmente nos indivíduos geneticamente predispostos, encontra-se bem documentado. Além disso, estas substâncias afetam igualmente o desempenho na condução e manuseamento de máquinas, já que alteram a impulsividade motora e o tempo de reação.¹⁰

15

10. Fonseca BM, Soares A, Teixeira N, Correia da Silva G. Cannabis e Canabinóides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa de Farmacotopia. 2019. [Online] Disponível em: <https://www.revista-portuguesa-farmacotopia.pt/revista/2019/214> (consultado a 27/06/2022)

9. PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DO USO DE CANNABINÓIDES

- Os canabinóides, em doses elevadas, são inibidores fracos do citocromo P450 (CYP450). O THC, em particular, inibe a CYP3A4, 3A5, 2C9 e 2C19, e o CBD inibe a CYP2C19, 3A4 e 3A5. Assim, é necessário ter especial atenção ao uso concomitante de outros fármacos.¹⁰
- O consumo de cannabis durante a gravidez está associado a um risco acrescido de atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença. O THC, devido às suas características lipofílicas, atravessa a barreira placentária, podendo exercer ações diretas sobre o feto.¹⁰
- Por último, o preço dos fármacos à base de canabinóides é particularmente elevado, o que os torna numa opção terapêutica inacessível à maioria da população portuguesa que deles necessite.¹⁰

10. Fonseca BM, Soares A, Teixeira N, Correia da Silva G. Cannabis e Canabinóides para Fins Médicos. Revista Portuguesa de Farmacotopia. 2019. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10237-019-00000-1> (consultado a 27/06/2022)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cannabis constituiu uma planta com elevado potencial terapêutico. Assim, são necessários mais estudos que permitam à comunidade científica esclarecer a atividade destes compostos no organismo, nomeadamente na modulação do sistema endocanabinóide, para uma maior compreensão do seu potencial terapêutico. Deste modo, haverá maior oportunidade e capacidade para o desenvolvimento de novos fármacos e o seu estudo e aplicação nas mais diversas patologias.



**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**

2021 - 2022

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