



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diana Carolina Martins Monteiro

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Diana Carolina Martins Monteiro

Farmácia Barreira

fevereiro de 2023 a abril de 2023 e julho de 2023



Centro Hospitalar Universitário de Santo António

maio de 2023 a junho de 2023



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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Sofia Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sílvia Gomes

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 29 de setembro de 2023

Diana Carolina Martins Monteiro

Resumo

A elaboração do presente relatório espelha os projetos desenvolvidos e a experiência relativa ao estágio curricular, realizado com vista à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Estruturalmente, o relatório é dividido em duas partes. A primeira parte respeita às atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular e encontra-se subdividida em secção A, que agrega o estágio realizado em Farmácia Comunitária, na Farmácia Barreira e secção B, que engloba o estágio realizado em Farmácia Hospital, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Ambos os segmentos apresentam uma breve contextualização do local de estágio e do seu funcionamento, o cronograma de funções exercidas, bem como as atividades farmacêuticas desenvolvidas. Estas atividades motivaram episódios de pesquisa científica, que permitiram dar resposta a alguns dos dilemas e necessidades que surgiram ao longo dos diversos episódios de atendimento e momentos do estágio, o que se revelou extremamente profícuo do ponto de vista da aplicação do conhecimento técnico-científico na realidade profissional. Os tópicos desenvolvidos abrangem o aconselhamento farmacêutico no âmbito da “Saúde do Viajante”, onde foi elaborado um documento de suporte, direcionado à equipa, bem como um *flyer* vocacionado para os utentes, a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), o aconselhamento de um suplemento alimentar para a gestão da sintomatologia da menopausa, a utilização do fármaco teduglutido na Síndrome do Intestino Curto, o desenvolvimento de uma formulação de amitriptilina, para aplicação tópica e, finalmente, a utilização *off-label* da colestiramina na Tempestade Tiroideia.

A segunda parte do relatório é voltada para o desenvolvimento científico de temas de intervenção farmacêutica. O primeiro aborda o potencial terapêutico do fármaco metilfenidato na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, bem como a problemática relativa à sua utilização ilícita. Por sua vez, o segundo tema explora uma das estratégias terapêuticas emergentes, os canabinóides, mais concretamente o seu potencial de ação na Doença de Parkinson.

Agradecimentos

À Professora Doutora Susana Casal, pelo privilégio da sua orientação, pela disponibilidade e dedicação, essenciais na concretização deste relatório.

Ao corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo contributo na minha formação, por me incentivar a almejar a excelência e a superar os meus próprios limites.

Aos profissionais que me acompanharam na Farmácia Barreira, em especial ao Dr. Ricardo, Dra. Diana, Dra. Clara e Dra. Sílvia, pelo exímio profissionalismo e empenho investido na minha formação.

À equipa do Centro Hospitalar Universitário do Porto, pela calorosa receção e generosidade na partilha de conhecimento.

Aos amigos que trilharam comigo este percurso, em especial à Daniela, Cecília, Inês e Clara, por terem marcado esta etapa de uma forma tão especial.

À Inês, pela presença constante na minha vida e pelos infindáveis momentos de partilha.

Ao Gonçalo, pelo exemplo de companheirismo, pelo otimismo e motivação nos momentos mais desafiantes. Obrigada por me mostrares o lado mais bonito da vida.

À minha sobrinha Miriam, por desde cedo me inspirar a ser a melhor versão de mim mesma.

Aos meus pais e irmão, os grandes protagonistas desta conquista, pelo apoio incondicional, pelos valores transmitidos e por viverem este sonho tão intensamente quanto eu.

A todos, muito obrigada.

Esta vitória é nossa!

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação.....	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Saúde do Viajante.....	4
Atividade 2: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	7
Atividade 3: Aconselhamento de Suplemento Alimentar para a Gestão da Sintomatologia da Menopausa	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma e sua explicação.....	12
3. Atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Utilização do Teduglutido na Síndrome do Intestino Curto.....	15
Atividade 2: Desenvolvimento de uma Formulação de Amitriptilina, para Aplicação Tópica	17
Atividade 3: Utilização <i>off-label</i> da Colestiramina na Tempestade Tiroideia	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	21
Tema 1- Metilfenidato: A Dualidade entre a Eficácia Terapêutica na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção e o Potencial Risco de Utilização Ilícita	21
1. Contextualização	21
2. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA)	21
2.1. Fisiopatologia.....	22
2.2. Etiologia	22
2.3. Diagnóstico.....	23
2.4. Sinais e Sintomas	23
2.5. Tratamento	24
3. Metilfenidato	25
3.1. Propriedades Farmacológicas e Mecanismo de Ação	25
3.2. Propriedades Farmacocinéticas	28

3.3. Segurança- Efeitos Adversos.....	29
4. Metilfenidato: O Dilema da Utilização Ilícita e Risco de Dependência	30
4.1. Utilização Ilícita	30
4.2. Potencial de Abuso e Dependência	31
4.3. Evidência Clínica	32
4.4. Riscos Associados	33
5. Considerações Finais.....	33
Tema 2 – Potencial Terapêutico dos Canabinóides na Doença de Parkinson	34
1. Contextualização	34
2. Doença de Parkinson.....	34
2.1. Fisiopatologia	34
2.2. Etiologia	35
2.3. Sinais e Sintomas	35
2.4. Tratamento	36
3. Canabinóides	38
3.1. O Sistema Endocanabinóide.....	38
3.1.1. Recetores Canabinóides	38
3.1.2. Endocanabinóides.....	39
3.2. A Planta Canábis e os Fitocanabinóides.....	41
3.3. Canabinóides Sintéticos	42
3.4. Regulamentação em Portugal	42
4. Ação Terapêutica dos Canabinóides na Doença de Parkinson.....	43
4.1. Neuroproteção	43
4.2. Sintomas Motores.....	44
4.3. Sintomas Não Motores	45
4.4. Limitações	45
5. Considerações Finais.....	46
Conclusão global	47
Bibliografia	48
Anexos.....	60

Índice de Figuras

Figura 1- Estruturas químicas do estradiol (a), das isoflavonas genisteína (b) e daidzeína (c) e respectivas semelhanças.....	10
Figura 2- Estrutura química do metilfenidato..	25
Figura 3- Representação esquemática da sinalização neuronal de um indivíduo com PHDA, sem tratamento (a) e em tratamento com metilfenidato (b).....	27
Figura 4- Representação esquemática do mecanismo de ação das classes de fármacos, que atuam como adjuvantes da levodopa no controlo da DP	36
Figura 5- Representação esquemática do funcionamento do Sistema Endocanabinóide.....	40
Figura 6- Estruturas químicas do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (a) e do canabidiol (b).....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma de atividades desenvolvidas durante o período de estágio na FB.	2
Tabela 2- Cronograma de atividades desenvolvidas nos SF do CHUdSA.....	12
Tabela 3- Formas de apresentação do cloridrato de metilfenidato e respetiva informação clínica.	29
Tabela 4- Arsenal terapêutico, disponível em Portugal, para o tratamento da DP.....	37
Tabela 5- Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta canábica	42

Índice de Anexos

Anexo I- Documento de apoio à formação interna, no âmbito da Saúde do Viajante	60
Anexo II- <i>Flyer</i> direcionado aos utentes que planeiam viajar	61
Anexo III- Equipamento semiautomático de Preparação Individualizada de Medicação.....	62
Anexo IV- Exemplo de saco entregue ao doente e respetiva informação personalizada.....	63
Anexo V- Ficha de Preparação	64
Anexo VI- Escala de <i>Burch-Wartofsky</i> para diagnóstico de Tempestade Tiroideia.....	65
Anexo VII- Critérios de diagnóstico de Tempestade Tiroideia da <i>Japan Thyroid Association</i>	66

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

2-AG:	2-araquidonilglicerol
5-HT _{1A} :	Recetor de serotonina do subtipo 1A
AEA:	N-araquidonoiletanolamina/anandamida
APF:	Armazém de Produtos Farmacêuticos
CB:	Recetor canabinóide
CBD:	Canabidiol
CFT:	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUDSA:	Centro Hospitalar Universitário de Santo António
CMIN:	Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso
DA:	Dopamina
DAT:	Transportador de dopamina
DIDDU:	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DP:	Doença de Parkinson
FAAH:	Hidrolase das amidas dos ácidos gordos (do inglês <i>Fatty acid amid hydrolase</i>)
FB:	Farmácia Barreira
GLP-2:	<i>Glucagon-like peptide-2</i>
MPS:	Medicamentos e Produtos de Saúde
NA:	Noradrenalina
NET:	Transportador de noradrenalina
NP:	Nutrição Parentérica
PHDA:	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PIM:	Preparação Individualizada da Medicação
PNE:	Preparação de Não Estéreis
SA:	Suplemento Alimentar
SE:	Sistema Endocanabinóide
SF:	Serviços Farmacêuticos
SNC:	Sistema Nervoso Central
SNpc:	Substância negra <i>pars compacta</i>
T3:	Triiodotironina
T4:	Tiroxina
THC:	Δ 9-tetrahydrocannabinol
TRPV1:	Recetor de potencial transitório vanilóide tipo 1
UEC:	Unidade de Ensaio Clínicos
UFA:	Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO:	Unidade de Farmácia Oncológica

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular realizado no âmbito de Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Barreira (FB) e possuiu a duração total de quatro meses, tendo sido dividido em dois períodos, o primeiro dos quais entre 1 de fevereiro e 28 de abril de 2023 e o segundo entre 3 e 31 de julho de 2023.

A FB foi fundada a 5 de outubro de 1910 e localiza-se no centro histórico da cidade de Vila Real, no Largo Visconde Almeida Garret. Possui na sua proximidade comércio local, diversas clínicas dentárias, lares, centros de saúde e instituições de ensino, pelo que é frequentada por utentes de todas as faixas etárias e com contextos socioeconómicos diversos. Contudo, sendo esta farmácia uma das mais antigas da cidade, a população mais idosa e polimedicada representa a tipologia de clientes mais assídua e os utentes encontram-se, na generalidade, fidelizados, o que é visível na empatia e na relação de confiança construída com os mesmos.

O horário de funcionamento é das 8h30 às 20h de segunda a sexta-feira, das 9h às 19h ao sábado e das 9h30 às 19h no domingo. Excetua-se as situações relativas a turnos de serviço permanente, onde a farmácia permanece aberta até às 22h e, a partir de então, atende a solicitações realizadas por chamada telefónica, conforme disposto na portaria n.º 256/81, de 10 de março [1].

Os sistemas informáticos utilizados na FB são o Sifarma® 2000 e, predominantemente, o Sifarma® MA. Paralelamente, a FB apresenta um sistema de organização que assenta na metodologia Kaizen®, com vista à melhoria contínua de todos os processos inerentes ao funcionamento da farmácia.

A equipa da FB é atualmente constituída por três farmacêuticos, de entre os quais a Diretora Técnica Dra. Sílvia Gomes e por dois técnicos auxiliares de farmácia, tendo todos eles prestado o seu contributo na minha orientação e formação durante o estágio curricular.

Relativamente aos serviços disponibilizados, estes incluem a medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicemia e ácido úrico), administração de vacinas e injetáveis, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), aconselhamento dermocosmético, medição da pressão arterial, realização de testes rápidos de antígeno TRAg para SARS-CoV-2 e consultas semanais de aconselhamento nutricional e de podologia.

2. Cronograma e sua explicação

Na tabela apresentada em seguida encontram-se descritas as atividades realizadas durante o estágio curricular na FB, executadas de forma autónoma ou com supervisão, bem como o período temporal em que decorreram.

Tabela 1- Cronograma de atividades desenvolvidas durante o período de estágio na FB.

Atividades realizadas	fevereiro	março	abril	julho
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento e organização de MPS				
Gestão de stocks				
Controlo de prazos de validade e gestão de devoluções				
Atendimento, dispensa de MPS e aconselhamento farmacêutico				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
PIM				
Presença em formações				
Regularização de notas de crédito				
Verificação de receituário e faturação				
Leitura de fontes de informação				
Atividades e temas de desenvolvimento				
Formação interna sobre “Saúde do Viajante”				
Gestão de reservas				

	Realizei autonomamente.
	Observei ou realizei com supervisão.
	Não realizei.

O estágio curricular teve início com uma breve apresentação do funcionamento geral da farmácia, do seu espaço físico e dos membros da equipa.

Numa primeira fase, estive maioritariamente envolvida em atividades de *back-office*, como receção e conferência de encomendas e posterior armazenamento dos MPS. As encomendas diárias são geradas automaticamente, tendo em consideração os stocks mínimos e máximos. Porém, algumas são feitas diretamente ao fornecedor de interesse ou realizadas por “Via Verde”, uma via de aquisição excecional reservada para produtos com reduzida disponibilidade, que tem vindo a ser utilizada com mais regularidade do que o esperado, face ao contexto atual de escassez de medicamentos. O armazenamento dos MPS é realizado segundo o método FEFO (“*First Expired First Out*”), o qual

preconiza que os produtos com menor prazo de validade devem ser dispensados primeiro. O contacto com estas tarefas foi crucial na percepção de quais os MPS com maior rotatividade e na familiarização com o sistema informático e com a localização dos produtos na farmácia.

A gestão de *stocks* evita possíveis ruturas de MPS e garante a sua disponibilidade quando necessário, assegurando a rentabilidade da farmácia. Assim, são definidos os stocks máximos e mínimos de cada produto, tendo em conta as variações sazonais e a sua procura.

O controlo dos prazos de validade é realizado aquando da receção das encomendas e mensalmente, tendo por base a listagem dos produtos cujo prazo de validade expira no prazo de 2 meses. Após a emissão da listagem pelo Sifarma 2000®, realizei a verificação manual de cada um dos produtos e, posteriormente, avaliei a necessidade da sua devolução.

Mais tardiamente, integrei os serviços de saúde prestados na FB e realizei a determinação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a determinação de glicemia, colesterol total e ácido úrico. Estes momentos de maior proximidade com os utentes constituíram oportunidades de promoção de educação para a saúde, onde foi possível reforçar a importância da adesão à terapêutica instituída e aconselhar quanto a medidas não farmacológicas que visam a manutenção de um estilo de vida saudável.

A PIM é outro serviço com o qual tive contacto ao longo do estágio, através da preparação semanal da medicação dos utentes de dois lares, tendo por base os seus regimes terapêuticos.

A verificação de receituário é realizada no final de cada mês e envolve a conferência das receitas manuais e a organização dos documentos relativos aos diferentes regimes de complementaridade, procedimento no qual colaborei, sob supervisão.

Finalmente, o atendimento e a dispensa de MPS encerram em si o expoente máximo da atividade farmacêutica. Numa fase inicial, comecei por observar um número considerável de atendimentos, o que me permitiu adquirir ferramentas de funcionamento com o sistema informático e de interação com os utentes. Posteriormente, de forma intuitiva, iniciei os atendimentos autonomamente, priorizando o aconselhamento farmacêutico em situações de dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos. Procurei ainda, através do diálogo com os utentes, obter um conhecimento mais profundo do seu contexto clínico, monitorizar a evolução da terapêutica em vigor, preconizando o uso racional do medicamento.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Saúde do Viajante

Contextualização:

A crescente realização de viagens de cariz internacional acarreta diversas preocupações e enfatiza a necessidade de um acompanhamento mais próximo e personalizado da população. A exposição a ambientes hostis, a determinados microrganismos endémicos, bem como a alterações bruscas das condições climáticas e habitacionais constitui, por vezes, uma séria ameaça à saúde dos indivíduos [2]. O Farmacêutico é um profissional capaz de assumir um papel preponderante, através da realização de uma avaliação individual do risco e da educação para comportamentos preventivos e/ou corretivos.

Confrontada, frequentemente, com a necessidade de aconselhar viajantes com dúvidas quanto aos cuidados a adotar, considerei pertinente a elaboração de um documento que compilasse os aspetos mais relevantes a ter em consideração no planeamento atempado de uma viagem internacional, o qual serviu de mote a uma formação interna à equipa. Este pode ser consultado no Anexo I e procurou tornar o momento de aconselhamento, por parte de todos os profissionais da farmácia, mais ágil e completo, garantindo que a informação é transmitida na sua íntegra e com o devido rigor científico. Adicionalmente, elaborei um *flyer* (Anexo II), mais vocacionado para oferecer aos utentes, possibilitando uma revisão mais calma da informação transmitida.

Desenvolvimento:

Abordo, de seguida, algumas oportunidades de intervenção, MPS adequados na resolução de cada caso, bem como medidas não farmacológicas relevantes.

Enjoo de movimento: A cinetose resulta de um conflito sensorial e pode gerar sintomas como náuseas, vômitos, suores frios, tonturas e hipersensibilidade a odores. A profilaxia assume primordial importância nesta situação, devendo assentar em mudanças comportamentais, nomeadamente na evicção de álcool, cafeína, refeições pesadas e alimentos ricos em histamina. Durante a viagem, os indivíduos devem ainda evitar o contacto com ecrãs [3]. Medidas farmacológicas podem ser necessárias, onde se destaca o dimenidrinato, com uma ação antiemética. Este composto atua como antagonista dos recetores H1 da histamina e inibe a estimulação vestibular, por inibição da atividade colinérgica, responsável pelas náuseas e vômitos característicos do enjoo de movimento. Sendo este fármaco um inibidor da acetilcolina, no momento da dispensa devemos averiguar se estamos perante indivíduos com patologias como glaucoma, hiperplasia benigna da próstata, asma brônquica ou arritmias cardíacas, de forma a evitar um agravamento destas condições [4,5,6].

Tromboembolismo venoso: Viagens de grande duração, acompanhadas de longos períodos de imobilização, constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento de coágulos sanguíneos nos membros inferiores, que bloqueiam total ou parcialmente o fluxo venoso- trombose venosa profunda. O trombo formado pode ainda deslocar-se pela circulação sanguínea, atingir o

pulmão e culminar numa grave condição denominada embolia pulmonar. A prevenção é fundamental, especialmente em indivíduos com fatores de risco associados e deve assentar, sempre que possível, na mobilização durante a viagem, na utilização de roupa larga, na execução de exercícios musculares focados nos gêmeos e ainda na utilização de meias elásticas de compressão [7,8].

Diarreia do viajante: A diarreia do viajante é o problema de saúde mais comum associado a viagens. Vírus, bactérias e parasitas são potenciais responsáveis e transmitem-se, geralmente, através de água ou alimentos contaminados. Assim, o cuidado na seleção de alimentos e de água em condições favoráveis de higiene e segurança é crucial [8,9]. Os episódios de diarreia são frequentemente autolimitados, no entanto, com vista a evitar a desidratação e garantir uma recuperação mais eficiente, as soluções de reidratação oral ricas em eletrólitos e glucose assumem um papel determinante. A loperamida pode ser utilizada em SOS e proporciona um alívio sintomático, como resultado da sua ação agonista dos recetores opióides μ da parede intestinal. O aumento do tempo de trânsito intestinal através da redução do peristaltismo propulsivo, bem como o aumento do tónus do esfíncter anal com consequente redução da incontinência, garantem a sua ação antidiarreica. Em situações mais alarmantes, a antibioterapia pode ser necessária [10].

Doença de altitude: Em ambientes de elevada altitude, os viajantes ficam expostos a uma reduzida pressão atmosférica e a hipoxia. A diminuição da pressão parcial de oxigénio pode desencadear sintomas como cefaleias, náuseas, dispneia e sonolência, cuja severidade depende de fatores como a altitude atingida, influência genética, taxa de ascensão e duração da exposição. A forma mais eficiente de prevenir esta situação é efetuar subidas graduais, evitando voos diretos para zonas de grande altitude (>2500m). Deve ainda ser evitado o consumo de bebidas alcoólicas e a prática de exercício físico nas primeiras 48h. A acetazolamida pode ser utilizada como quimioprevenção desta condição, devendo ser iniciada um dia antes da subida, estendendo-se até 48h após se atingir a altitude máxima [11].

Picada de insetos: Os insetos são vetores transmissores de inúmeras doenças, de que é exemplo a malária. Deve privilegiar-se a utilização de repelentes cutâneos com N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) em concentração igual ou superior a 50%, bem como o uso de repelentes têxteis com permetrina. Roupas claras e pouco contrastantes, redes mosquiteiras e ar condicionado são também estratégias úteis [12]. Para o tratamento da picada, geles calmantes impregnados de calamina, antipruriginosos, corticoesteróides tópicos, bem como anti-histamínicos orais, vão permitir reduzir o prurido e a vermelhidão [13]. Dependendo do país de destino, algumas vacinas poderão ser obrigatórias ou fortemente recomendadas. Assim, é aconselhada a marcação de uma consulta do viajante 1 a 2 meses antes da partida, num Centro de Vacinação Internacional, para que possa ser avaliado o risco local e definidas as precauções necessárias [14].

De forma a compilar os MPS essenciais, de venda livre na farmácia, elaborei o “*kit viagem*”, que deve conter o seguinte [15]:

- Analgésico e antipirético (p.e., paracetamol);
- Anti-inflamatório (p.e., ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico);
- Antidiarreico (p.e., loperamida);
- Sais de reidratação oral e probióticos;
- Antiemético (p.e., dimenidrinato);
- Laxante de contacto (p.e., bisacodilo) ou osmótico (p.e., lactulose);
- Antiácido (p.e., carbonato de cálcio, alginato de sódio, hidróxido de alumínio);
- Repelentes cutâneo (50% DEET) e têxtil (permetrina);
- Protetor solar e creme pós solar;
- Anti-histamínico H1 (p.e., cetirizina, fexofenadina, ebastina);
- Corticosteroide tópico (p.e., hidrocortisona 10mg/g)
- Gel/creme calmante (p.e., calamina);
- Colírio emoliente;
- Termómetro digital, solução antisséptica, soro fisiológico, pensos rápidos, compressas esterilizadas, fita adesiva e luvas descartáveis.

Conclusão:

Alguns meses após o desenvolvimento desta atividade, o *feedback* por parte da equipa da farmácia foi bastante positivo, tendo sido dado especial ênfase à utilidade da informação, que serviu para relembrar alguns conceitos e situações que, muitas vezes, acabavam por cair em esquecimento no momento de atendimento e dispensa de MPS. Também os utentes, na sua generalidade, se mostraram bastante recetivos à informação contida nos *flyers*, que confidenciaram utilizar como guia no planeamento das suas viagens, pela confiança e segurança que este conteúdo lhes transmitiu.

Atividade 2: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Contextualização:

A adesão aos regimes terapêuticos é um fator determinante na eficácia dos mesmos. Estima-se que as taxas de adesão à terapêutica nos indivíduos acometidos por patologias crônicas rondem apenas 50%, o que constitui um grave problema de saúde pública [16]. Tendo em conta os fatores predisponentes desta escassa adesão, devem ser implementados serviços e medidas que permitam contornar esta situação. A portaria nº 97/2018 de 9 de abril define quais os serviços farmacêuticos passíveis de serem prestados na farmácia comunitária, onde se inclui a preparação individualizada da medicação (PIM) [17]. Este serviço foi recentemente implementado na FB e abrange, até ao momento, dois lares e mais de 60 indivíduos, o que me permitiu testemunhar o impacto na gestão da medicação dos doentes que beneficiaram do mesmo.

Assim, considerando esta uma oportunidade de intervenção farmacêutica e uma ferramenta imprescindível para a maximização dos resultados em saúde, procurei retratar os aspetos chave do funcionamento da PIM e sintetizar as suas vantagens.

Desenvolvimento:

A PIM consiste na organização das formas farmacêuticas sólidas, destinadas a administração por via oral, em múltiplos compartimentos, de acordo com a posologia prescrita e após validação farmacêutica [18,19].

A adoção deste serviço revela-se particularmente vantajosa em doentes polimedicados, que apresentam dificuldades na gestão da sua terapêutica, regimes terapêuticos complexos e limitações físicas e/ou cognitivas. Implica a realização prévia de uma entrevista aos utentes, onde devem ser apuradas informações relativas à sua situação fisiopatológica, ao regime terapêutico em curso e outros dados relevantes, nomeadamente hábitos tabágicos, parâmetros bioquímicos e alergias. Este procedimento possibilita, desde logo, a realização de uma revisão farmacoterapêutica e a deteção e resolução de diversas situações de não conformidade [18,20].

Na FB, a PIM é gerida pelos programas *Ti-Dose* e *OnCube* e pelo equipamento de blisteragem semiautomático RDC-45, conforme representado no Anexo III. No *Ti-Dose* são introduzidos os regimes terapêuticos dos utentes de cada instituição, ao passo que no *OnCube* são inseridas as características de cada medicamento, nomeadamente o lote, o prazo de validade, a cor e o formato, permitindo ainda, numa fase posterior, dar início à produção. Na etapa de produção, é feita a verificação de cada medicamento utilizado, através da leitura do seu código QR, o que possibilita a iluminação das células do equipamento e a introdução manual dos medicamentos nas mesmas [19]. Posteriormente, os fármacos são reacondicionados em sacos individualizados, consoante o horário de administração. Certo tipo de medicamentos, tais como colírios, adesivos transdérmicos, fármacos citotóxicos e fármacos em regime SOS, são mantidos no seu acondicionamento primário, porém a referência à posologia é igualmente mencionada nos sacos.

A preparação é feita, geralmente, para o período de uma semana, pelo que é necessária a prévia verificação dos critérios de elegibilidade de cada fármaco, nomeadamente as condições de estabilidade para o intervalo de tempo estipulado. A informação descrita nos sacos é personalizável, contudo inclui, geralmente, o nome do doente, a data prevista de administração, a indicação do horário de toma, informação relativa aos medicamentos incluídos (dosagem, forma farmacêutica, cor, formato e prazo de validade) e ainda pictogramas para uma melhor compreensão, conforme esquematizado no Anexo IV [18,19].

Finalmente, a verificação de todo o processo deve ser efetuada através de um sistema de dupla confirmação, que inclui a comparação dos dados inseridos informaticamente com a informação contida nas fichas dos utentes, bem como a contagem dos medicamentos preparados e confirmação da informação presente nos sacos que contêm os mesmos. Este procedimento deve ficar ao encargo de um Farmacêutico, distinto do responsável pela preparação [18].

Desta forma, ao doente chegam os medicamentos devidamente organizados, acompanhados de informação alusiva a uma utilização segura e eficiente dos mesmos.

Conclusão:

A esmagadora maioria dos utentes presentes no contexto geográfico onde se insere a FB são idosos, o que enaltece a relevância desta prática, na medida em que são indivíduos com autonomia limitada, com diversas patologias e comorbilidades e com baixas taxas de adesão à terapêutica, na grande maioria das vezes, de forma não intencional. Desta forma, a PIM constitui uma estratégia útil no aumento da adesão aos regimes terapêuticos, preconizando o uso responsável do medicamento.

São incontestáveis as vantagens inerentes à introdução deste serviço na farmácia comunitária, que beneficia cuidadores, doentes institucionalizados e qualquer pessoa que revele dificuldades na gestão da sua terapêutica. As instituições aderentes têm demonstrado grande satisfação com o serviço, referindo que este facilitou a gestão de *stocks* de medicamentos e permitiu ainda a canalização de recursos humanos para outras funções.

Trata-se, portanto, de um serviço diferenciador, onde o Farmacêutico tem a possibilidade de rever periodicamente os regimes terapêuticos vigentes, possuindo um papel proativo no desenvolvimento de um contacto mais próximo com o doente e com o seu contexto farmacoterapêutico.

Atividade 3: Aconselhamento de Suplemento Alimentar para a Gestão da Sintomatologia da Menopausa

Contextualização:

A menopausa compreende uma etapa fisiológica da mulher, marcada por profundas alterações hormonais. Cada vez mais mulheres que vivenciam este período conturbado procuram, junto de profissionais de saúde, soluções capazes de fazer frente à multiplicidade de sintomas que interferem com a sua qualidade de vida e bem-estar. O desenvolvimento desta atividade retrata um episódio de atendimento, protagonizado por uma senhora, que pretendia obter aconselhamento farmacêutico com vista ao alívio do desconforto provocado pela menopausa. A maior preocupação demonstrada recaiu sobre os seus sintomas vasomotores, contudo, no desenrolar do diálogo e após algumas questões, facilmente foram reconhecidas outras manifestações presentes, tais como distúrbios de sono e flutuações de humor. Revelou-se, desde logo, apreensiva quanto à terapia hormonal, referindo que procurava algo “natural” para o controlo do seu quadro sintomático.

Desenvolvimento:

A menopausa consiste num marcador de evolução biológica, uma vez que sinaliza o término da fase reprodutiva da mulher, como resultado da senescência ovárica [21,22]. O seu diagnóstico é estabelecido após se verificarem, pelo menos, 12 meses consecutivos de amenorreia, na ausência de qualquer outro fator desencadeante [21].

A fase de transição que compreende a passagem da fase reprodutiva à disfunção folicular ovárica, denominada de climatério, caracteriza-se pelo aumento dos níveis de hormona folículo-estimulante e pela instalação de diversos sintomas, como resultado da carência estrogénica. A fase mais inicial do período de transição é marcada pela presença predominante de sintomas vasomotores, distúrbios de sono, perturbações de memória e de humor. Mais tardiamente, é comum o desenvolvimento de síndrome geniturinária, distúrbios metabólicos (dislipidemia, osteoporose, complicações cardiovasculares) e alterações cutâneas (queda do colagénio tecidual) [21,22]. Os sintomas vasomotores, que se estima que afetem cerca de 80% das mulheres [23,24], incluem, essencialmente, afrontamentos e suores noturnos. Os afrontamentos caracterizam-se por sensações súbitas e intensas de calor, sentidas em áreas como a face e o pescoço. São, geralmente, acompanhados de sudorese e, por vezes, de palpitações, como resultado de uma disfunção do centro termorregulador, ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC). Este sintoma é gerador de grande desconforto, comprometendo com frequência a qualidade do sono e o humor [21,23].

O recurso a suplementos alimentares (SA) desenvolvidos para o controlo das manifestações da menopausa tem vindo a conquistar terreno [24,25]. Após uma pesquisa, na tentativa de aferir quais os principais compostos presentes nestes SA, verifiquei uma prevalência dominante dos seguintes:

- **Isoflavonas:** Estão presentes, essencialmente, em plantas da família *Fabaceae* como *Glycine max* (soja) e *Trifolium pratense* (trevo vermelho). A genisteína e a daidzeína, presentes na soja,

constituem a fonte de fitoestrogénios mais relevante no combate aos sintomas vasomotores, uma vez que possuem atividade estrogénica, como resultado da similaridade estrutural e funcional que apresentam com o estradiol (Figura 1) [25,26].

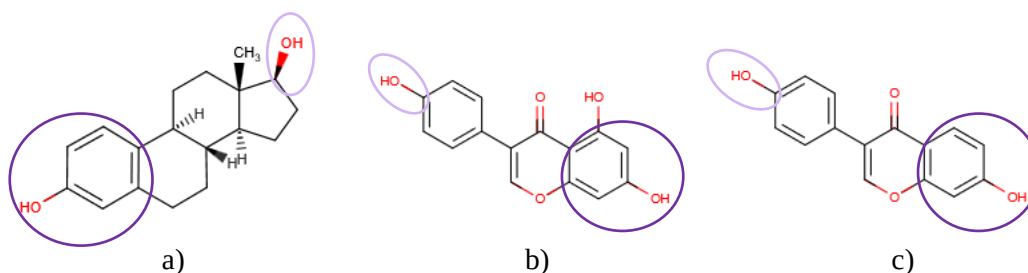


Figura 1- Estruturas químicas do estradiol (a), das isoflavonas genisteína (b) e daidzeína (c) e respetivas semelhanças. Adaptada de [27-29].

As semelhanças estruturais das isoflavonas (b e c) com a molécula de estradiol (a), traduzem-se pela presença do anel fenólico, bem como pela idêntica distância entre os dois grupos hidroxilo. Estas características conferem aos compostos em questão a capacidade de mimetizarem o estradiol, com consequente ligação e ativação dos recetores de estrogénio, que se encontram distribuídos por vários tecidos [25]. Adicionalmente, possuem também um amplo espetro de ação terapêutica, com repercussões a nível do metabolismo do colesterol e formação da placa de ateroma, diminuição da reabsorção óssea, possuindo ainda atividade inibitória sobre a produção de mediadores inflamatórios e desenvolvimento de cancro [25,26,30]. Diversos estudos levados a cabo com isoflavonas de soja, no regime posológico de 40-80 mg por dia com, pelo menos, 15 mg de genisteína, demonstraram uma redução na intensidade e frequência de sintomas vasomotores. Contudo, apesar da reduzida incidência de efeitos adversos, é recomendada precaução na utilização em situações onde os efeitos estrogénicos podem constituir um risco, como em mulheres com história de cancro da mama [25,31].

- **Lúpulo:** *Humulus lupulus L.* é uma planta que apresenta diversos alvos biológicos, o que lhe proporciona um espetro de ação alargado no combate às manifestações características da menopausa. A sua ação deve-se, fundamentalmente, à presença do potente fitoestrogénio 8-NP, que possui a capacidade de se ligar aos recetores de estrogénio. Adicionalmente, a abundância de compostos aromáticos prenilados presentes na planta (XH e 8-NP), previne danos oxidativos e, naturalmente, complicações cardiovasculares [32]. Estudos revelam que a administração diária de extratos de Lúpulo é capaz de reduzir os afrontamentos, bem como outros desconfortos associados à carência de estrogénios, nomeadamente insónias, distúrbios de humor e palpitações [33].

- **Agno Casto:** Os extratos provenientes do fruto de *Vitex agnus-castus* têm vindo a ser utilizados no tratamento de diversos distúrbios ginecológicos. A sua ação sobre os sintomas da menopausa é sustentada pela presença de compostos que atuam como agonistas fracos do estrogénio, nomeadamente o ácido linoleico e os flavonoides apigenina e penduletina. Paralelamente, estes compostos possuem afinidade com os recetores opióides, o que lhes confere alguma atividade analgésica, além de estimularem a secreção de melatonina [26,34,35].

-Ácidos Gordos ómega-3: Os ácidos linolénico, eicosapentanóico (EPA) e docosahexanóico (DHA) são ácidos gordos responsáveis por impactar numerosas funções do organismo. Exercem efeitos cardioprotetores e anti-inflamatórios, possuindo ainda eficácia comprovada na diminuição da intensidade e frequência dos sintomas vasomotores [31,36].

- Vitaminas e minerais: Os SA gerais de vitaminas e minerais visam colmatar potenciais carências que podem contribuir para a exacerbação de alguma da sintomatologia típica da menopausa. A inclusão de vitaminas antioxidantes, tal como a vitamina E, é vantajosa, na medida em que atenua os afrontamentos, além de impactar positivamente a qualidade do sono [26,30]. A vitamina D e o cálcio atuam sobre o metabolismo ósseo e previnem o aparecimento de osteoporose, comorbilidade diagnosticada com frequência nesta fase. A vitamina D exerce ainda um papel ativo na diminuição da incidência de doenças metabólicas e, conseqüentemente, na redução do risco cardiovascular [26,36,37]. Vitaminas do complexo B contribuem para o normal funcionamento do SNC e manutenção da densidade mineral óssea, sendo que a vitamina B6 detém ainda um papel regulador dos níveis de estrogénio no organismo [37].

- Melatonina: As alterações hormonais associadas à menopausa, bem como o próprio processo de envelhecimento, são fatores associados a uma diminuição da secreção de melatonina. Neste sentido, e uma vez que esta hormona demonstrou possuir uma atividade segura e eficaz no controlo do ritmo circadiano e na manutenção de um sono reparador, é frequente a sua adição aos SA [31,38]. Importa ainda salientar que, em associação com as estratégias referidas anteriormente, devem ser adotadas algumas medidas complementares, nomeadamente a evicção de possíveis elementos agravantes, como comida picante, tabaco e álcool, implementação de uma dieta saudável, controlo do peso e prática regular de atividade física [23,24].

Conclusão:

Tendo por base a informação recolhida, as principais queixas reportadas pela utente, a sua história clínica, regime farmacoterapêutico e preferência pessoal, optei por aconselhar um SA versátil, com a finalidade de atuar em várias frentes. Assim, o SA selecionado é composto por isoflavonas de soja, lúpulo, agno casto, vitamina B6 e vitamina D3, cuja ação deve ser reforçada com a implementação de hábitos saudáveis, com vista a impactar, o máximo possível, a qualidade de vida da utente visada.

Este novo paradigma, protagonizado pela crescente difusão de alternativas não farmacológicas, nomeadamente de SA, reflete-se na maior responsabilidade do Farmacêutico, que deve estar munido do conhecimento científico que o aconselhamento destes produtos exige, com vista a garantir uma utilização segura dos mesmos. Embora se trate de um SA, consciencializei a utente para o facto de este não se encontrar isento de riscos e potenciais efeitos nefastos e frisei a importância de monitorizar a evolução dos seus sintomas. Posto isto, procurei, com este atendimento, realizar uma abordagem personalizada de cuidados, analisar e pesar a relação benefício-risco de cada composto presente na formulação escolhida, bem como promover a literacia em saúde.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA) localiza-se numa região central da cidade do Porto, junto ao largo Professor Abel Salazar. Prima pela excelência e inovação na prestação de cuidados de saúde, bem como pelo seu vínculo ao ensino e à investigação.

O CHUdSA emerge da recente fusão, decorrida em janeiro de 2023, do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) com o Hospital de Magalhães Lemos. Por sua vez, o CHUP agrega três polos físicos: o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães e ainda o Hospital Geral de Santo António, onde se inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA) [39].

O estágio curricular decorreu nos meses de maio e junho de 2023, sob a orientação das Dras. Luísa Álvares, Sara Madureira e Sofia Fontes. Durante este período, tive a oportunidade de conhecer e compreender o funcionamento dos diversos setores que integram os Serviços Farmacêuticos (SF), através de uma rotação semanal pelos mesmos, conforme esquematizado na Tabela 2.

Os SF incluem-se nos serviços de suporte à prestação de cuidados do CHUdSA [40]. Asseguram, assim, a gestão de todo o circuito do medicamento e produtos de saúde, através de uma equipa de Farmacêuticos, Técnicos Auxiliares de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Assistentes Técnicos, cuja direção se encontra atualmente a cargo da Farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha. Esta gestão implica a divisão dos serviços em unidades interdependentes: Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA); Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU); Farmacotecnia; Unidade de Farmácia Oncológica (UFO); Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF) e Unidade de Ensaio Clínicos (UEC). Além disso, a equipa de Farmacêuticos integra ainda diversas comissões técnicas multidisciplinares, de que são exemplo a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Ética ou a Unidade Funcional de Dor Crónica, onde as competências técnicas e científicas imperam, com foco no doente e no seu bem-estar.

Os SF visam, assim, garantir a eficácia e segurança da terapêutica dirigida aos doentes que se encontram em regime de hospital de dia, internamento ou ambulatório.

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 2- Cronograma de atividades desenvolvidas nos SF do CHUdSA.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
UFA	DIDDU	Farmacotecnia	UFO	Outras*	APF/UEC	Atividades	Relatório

*Outras: CMIN; Ambulatório de Doenças Infeto-contagiosas; Radiofarmácia; Sistema de Gestão da Qualidade.

A primeira semana do estágio foi iniciada com uma breve apresentação do funcionamento dos diversos setores, por parte da diretora dos SF. Posteriormente, integrei a UFA, unidade onde me familiarizei com a metodologia *Kanban*, um sistema de controlo de stocks adotado pelo hospital. Cada *kanban* contém o código interno do produto, a identificação do medicamento através da denominação comum internacional (DCI), o ponto de encomenda e a quantidade a encomendar, o que permite a manutenção do *stock* em níveis compatíveis com um adequado fornecimento. Ainda nesta unidade, assisti e realizei, com supervisão, a validação de prescrições médicas e a dispensa de MPS, o que me proporcionou uma visão mais lúcida acerca das principais patologias que carecem de tratamento cedido em ambiente hospitalar e quais os medicamentos envolvidos. Este setor coloca em evidência o papel preponderante do Farmacêutico na promoção da adesão ao tratamento e na monitorização de efeitos adversos e eficácia dos regimes terapêuticos.

Na DIDDU, os Farmacêuticos são responsáveis pela validação das prescrições médicas relativas ao regime de internamento no CHUdSA, através do sistema informático “Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia” (GHAF). Após a validação, são emitidas as listas de medicamentos, com vista à sua preparação em dose unitária para o período de 24h e posterior distribuição pelos vários serviços clínicos. Além de acompanhar este processo, colaborei na dispensa de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e no preenchimento dos impressos exigidos: “Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados” e “Anexo X”, respetivamente. Esta unidade constitui, por excelência, uma oportunidade de intervenção farmacêutica na medida em que, tendo por base os dados clínicos do doente e a terapêutica prescrita, é possível prevenir, detetar e solucionar problemas relacionados com o medicamento (PRM).

A Unidade de Farmacotecnia engloba as unidades de Preparação de Estéreis (PE), Preparação de Não Estéreis (PNE) e Nutrição Parentérica (NP). Na PE e NP são preparados, em condições controladas, colírios, injetáveis, intravítreos e bolsas de NP. Neste setor, acompanhei a dinâmica prévia à produção, respeitante à emissão das fichas de preparação e dos respetivos rótulos. Observei, posteriormente, a preparação do fármaco patisiran, bem como o fracionamento dos fármacos intravítreos aflibercept, brolucizumab e ranibizumab. Adicionalmente, assisti à preparação de bolsas de NP e efetuei o embalamento das mesmas, bem como o controlo gravimétrico do produto acabado. Estas bolsas destinam-se, essencialmente, à população pediátrica e aos neonatos, pretendendo satisfazer necessidades especiais desta população. A unidade de PNE permite colmatar as lacunas existentes na indústria farmacêutica através da preparação de medicamentos manipulados, que visam a personalização da terapêutica, com base nas condições fisiopatológicas do doente. O Farmacêutico é o responsável pela emissão das fichas de preparação, acompanhadas de toda a informação necessária à preparação do manipulado, com base em suporte bibliográfico adequado. Nesta unidade, colaborei na preparação de algumas formulações, tais como cápsulas de carbonato de cálcio e de riboflavina, loção de alfazema e algumas suspensões orais, cooperando posteriormente na realização dos respetivos ensaios de controlo de qualidade.

Na UFO, os Farmacêuticos asseguram a validação de protocolos oncológicos e a preparação de citotóxicos, com o apoio do GHAF, em módulo *QuimioProcess*[®]. Este sistema garante o registo e a gestão da terapêutica do doente oncológico, mais concretamente a validação das prescrições, a preparação dos ciclos de tratamento, a emissão dos rótulos, a libertação dos fármacos e, finalmente, a sua administração ao doente. A validação dos protocolos clínicos implica a confirmação das doses prescritas, consoante o peso ou a área de superfície corporal do doente, bem como a verificação da periodicidade do tratamento e da adequação da via de administração. Além de acompanhar este processo, cooperei na dispensa de medicação oral e na seleção dos fármacos e soluções de diluição a enviar para o local de preparação de citotóxicos.

A quinta semana envolveu a passagem por diversos setores. No CMIN, tive a oportunidade de observar a validação de prescrições do internamento e a dispensa de medicamentos no ambulatório, respeitantes aos serviços de ginecologia, obstetrícia, pediatria e cuidados neonatais normais e especiais. Sendo este um centro especializado nesta área de atuação, pude aferir com maior detalhe as condições clínicas mais comuns nesta população, bem como as terapêuticas instituídas. Paralelamente, auxiliei na dispensa de estupefacientes, hemoderivados e alguns métodos contraceptivos, tais como dispositivos intrauterinos e anéis vaginais. No setor da Radiofarmácia, acompanhei a preparação de radiofármacos destinados à utilização em Medicina Nuclear, em meios de diagnóstico, nomeadamente cintilografias ósseas e cardíacas, e tratamento. Assisti ainda à preparação do radiofármaco oxodotreótido de lutécio (*Lutathera*[®]) e à sua administração em tempo real a uma doente com um tumor neuroendócrino gastroenteropancreático. O contacto com este setor foi fundamental no entendimento dos procedimentos a adotar nesta “especialidade” farmacêutica, nomeadamente no que diz respeito à preparação e ao controlo de qualidade dos radiofármacos. No Ambulatório de Doenças Infeto-contagiosas realizei, com supervisão, a validação de prescrições médicas e a dispensa de antivíricos, direcionados contra as hepatites B, C e o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Por último, no dia dedicado ao Sistema de Gestão de Qualidade, fiquei a conhecer as estratégias implementadas no CHUdSA voltadas para a melhoria do desempenho e garantia da qualidade, tendo por base os princípios da norma NP EN ISO 9001:2015.

Na UEC, o Farmacêutico é responsável pela gestão de todo o circuito do medicamento experimental. Durante a minha passagem pelo setor, assisti a três visitas, uma de qualificação, onde o promotor averiguou a existência de condições técnicas e humanas no centro, com vista à aprovação do ensaio clínico, e duas visitas de início, que visaram expor o ensaio e preparar a equipa para o começo do mesmo. Além disso, acompanhei as etapas de receção, armazenamento, dispensa e devolução de medicamentos experimentais, bem como o registo da documentação necessária. O último setor frequentado foi o APF, onde se armazenam os medicamentos e produtos farmacêuticos, com vista a colmatar as necessidades dos vários setores do CHUdSA. Nesta unidade, assisti à realização, receção e armazenamento de encomendas, bem como à gestão de stocks, com a elaboração da “Lista Comum”, através dos *kanbans*.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização do Teduglutido na Síndrome do Intestino Curto

Contextualização:

Em 2019, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) aprovou a utilização do fármaco teduglutido no Serviço Nacional de Saúde, com vista ao tratamento de indivíduos com Síndrome do Intestino Curto, com 1 ou mais anos de idade, dependentes de suporte nutricional por via endovenosa e clinicamente estáveis após intervenção cirúrgica e posterior adaptação intestinal [41,42]. A recente introdução deste fármaco no circuito hospitalar despoletou algumas questões, pelo que me foi proposta a realização de uma breve pesquisa acerca da fisiopatologia desta síndrome e do impacto decorrente da introdução do teduglutido na terapêutica.

Desenvolvimento:

A Síndrome do Intestino Curto é uma disfunção complexa e debilitante, pelo que os doentes carecem de um acompanhamento próximo, munido de cuidados de saúde individualizados. É caracterizada pela Organização Mundial de Saúde como uma condição clínica que apresenta “No adulto, menos de 200 cm de intestino delgado residual, com ou sem cólon, e na criança (<18 anos), menos de 25% do comprimento normal do intestino para a respetiva idade.” [43]. Na sua origem está a remoção cirúrgica total ou parcial do intestino delgado, na sequência de lesões traumáticas ou de determinadas patologias, como doença de Crohn ou cancro, podendo ainda dever-se a anomalias congénitas. Constitui, assim, a principal causa de falência intestinal, que poderá ou não ser reversível, dependendo de fatores como o comprimento do intestino remanescente, os segmentos anatómicos preservados, a etiologia da síndrome e o tratamento adotado [44].

A reduzida área de superfície intestinal dificulta a absorção dos nutrientes e líquidos provenientes da alimentação e inviabiliza a manutenção de um estado nutricional compatível com um desenvolvimento normal [45]. O suporte nutricional parentérico permite colmatar estas carências, assumindo um papel preponderante na evolução clínica destes indivíduos. Contudo, a longo prazo, este procedimento apresenta riscos relacionados com o acesso vascular, nomeadamente uma maior predisposição a infeções, estando igualmente associado a uma maior probabilidade de desenvolvimento de distúrbios ósseos e metabólicos [44].

Com base no tipo de ressecção intestinal realizada, que pode ir desde uma jejunostomia final a uma anastomose jejunocólica ou jejunoileal, o prognóstico é variável, bem como as medidas de suporte necessárias [46]. Como consequência destas alterações anatómicas, ocorrem adaptações metabólicas que visam favorecer o desempenho do intestino remanescente e que envolvem o *glucagon-like peptide-2* (GLP-2), um péptido, cuja secreção pelas células L enteroendócrinas, é estimulada pela ingestão de nutrientes [45]. O GLP-2 apresenta uma ação trófica sob a mucosa intestinal, através do aumento da sua área de superfície e, consequentemente, da capacidade absorptiva, diminuição da motilidade intestinal e regulação da função de barreira e do fluxo sanguíneo

mesentérico. No entanto, este péptido é inativado, *in vivo*, pela enzima dipeptidil peptidase IV, o que lhe confere um tempo de semivida bastante reduzido [44,45]. Em alternativa, foi desenvolvido, em células de *Escherichia coli*, o teduglutido, um análogo recombinante do GLP-2, obtido através da substituição do aminoácido alanina pela glicina. Esta substituição permite que o fármaco resista à degradação *in vivo* e, consequentemente, possua um tempo de semivida mais prolongado, compatível com a sua ação hipertrófica sob o epitélio intestinal [47,48]. O teduglutido assegura a integridade e a regeneração da mucosa entérica, através do aumento da profundidade das criptas e da altura das vilosidades intestinais, o que potencia a capacidade absorptiva intestinal. Garante, assim, uma redução na necessidade de suporte parentérico e, em alguns casos, a conquista de autonomia entérica [47,48,49]. Deve ser administrado por via subcutânea, com um regime posológico de 0,5mg/kg/dia e a sua introdução no esquema de tratamento requer uma prévia avaliação minuciosa da relação benefício-risco e posterior monitorização da resposta terapêutica. [47,48].

Diversos estudos controlados por placebo evidenciaram a eficácia clínica do teduglutido na redução da necessidade de suporte parentérico. Foi mensurada a influência do tempo de tratamento na taxa de resposta, definida como uma redução superior ou igual a 20% no volume de NP. Verificou-se, para uma mesma amostra de doentes, em diferentes momentos, um aumento na taxa de resposta estatisticamente significativo entre o período temporal de 6 meses e 1 ano (64% e 77%, respetivamente), o que sugere que o tratamento prolongado com esta substância é mais vantajoso. Verificou-se ainda que os doentes que continham o cólon em continuidade, comparativamente com os que possuíam jejunostomias ou ileostomias, apresentaram menores reduções no volume de NP (-14%), porém uma maior taxa de abandono da NP. Isto pode ser explicado pelo facto destes doentes conseguirem preservar a secreção endógena de GLP-2, o que se reflete numa ação do teduglutido menos pronunciada, bem como pelo facto da adaptação anatómica do intestino se dar espontaneamente, o que constitui um fator preditivo positivo para a autonomia entérica [50].

Conclusão:

A inclusão do fármaco teduglutido no regime terapêutico dos doentes com Síndrome do Intestino Curto permitiu alterar de forma drástica a evolução desta condição clínica, bem como a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela mesma. A heterogeneidade de respostas ao tratamento, enfatiza a necessidade de um acompanhamento por parte de uma equipa multidisciplinar, onde o Farmacêutico se inclui, reunindo a responsabilidade de preparar a NP, personalizada de acordo com os dados clínicos dos pacientes e respetivas necessidades específicas, monitorizar a eficácia e segurança do tratamento, bem como promover a adesão à terapêutica. O CHUdSA faz o seguimento de alguns doentes que padecem desta condição clínica, maioritariamente pediátricos, em tratamento com teduglutido, pelo que procurei inquirir acerca da evolução clínica dos mesmos. Verifiquei, para a grande maioria dos casos, uma redução do volume e/ou do tempo de perfusão da NP, o que é concordante com a evidência científica e robustece a eficácia desta alternativa terapêutica.

Atividade 2: Desenvolvimento de uma Formulação de Amitriptilina, para Aplicação Tópica

Contextualização:

Esta atividade surge na sequência de uma consulta da dor realizada no CHUdSA, onde foi apresentado um caso clínico de um indivíduo com dor neuropática pós-traumática. Atendendo a que o doente apresenta a via oral comprometida e ausência de acessos venosos, foi solicitado apoio aos SF para o desenvolvimento de um medicamento com amitriptilina, destinado ao controlo da dor neuropática. Em Portugal, esta substância ativa é comercializada unicamente sob a forma de comprimidos o que, tendo em conta as limitações acima descritas, implicou uma alteração da forma farmacêutica, com a finalidade de atender ao perfil do doente. Na unidade de Farmacotecnia, mais concretamente na PNE, foi-me proposta a elaboração teórica desta formulação, com vista a fomentar a aplicação dos conhecimentos adquiridos na resolução de desafios reais.

Desenvolvimento:

A dor neuropática é uma condição clínica de caráter crónico, cuja etiologia assenta em lesões ou patologias do sistema nervoso central ou periférico. A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, responsável por bloquear a recaptação de serotonina e noradrenalina, assim como diversos recetores, nomeadamente recetores histaminérgicos, nicotínicos e muscarínicos. Possui ainda uma ação inibitória sobre vários canais iónicos, nomeadamente sobre os canais de sódio dependentes de voltagem, o que confere a este fármaco uma ação analgésica e, por conseguinte, a capacidade de atuar no controlo da dor neuropática [51,52].

Para o desenvolvimento da preparação, comecei por averiguar as propriedades físico-químicas da amitriptilina, com vista à escolha de uma forma farmacêutica adequada e dos excipientes mais compatíveis, capazes de proporcionar estabilidade e, simultaneamente, uma maior permeação da barreira cutânea. Algumas das características que favorecem a integração desta substância numa formulação destinada a aplicação tópica são a sua elevada lipofilia ($\log P=4,92$) e baixo peso molecular (313,86 g/mol), atributos determinantes na permeação do fármaco através do estrato córneo e consequente garantia da eficácia terapêutica [52,53].

Diversos estudos que referem a utilização tópica de amitriptilina revelam que a concentração mais eficaz na redução da dor neuropática se situa entre 5 e 10% e que a incorporação desta substância numa base de creme emoliente constitui uma opção viável [51,52]. Assim, visto tratar-se de um fármaco termorresistente [54], optei por formular um creme na concentração de 5%, também pela maior comodidade na aplicação que esta forma farmacêutica de utilização tópica proporciona face, por exemplo, a uma pomada.

Relativamente à composição qualitativa do medicamento, utilizei o cloridrato de amitriptilina como substância ativa, de forma a garantir uma maior solubilidade em água. No que diz respeito aos excipientes, tratando-se de uma substância ativa catiónica, a formulação deve conter um

agente emulsivo não iônico, como é o caso da cera de cetomacrogol. A constituir a fase lipófila do creme estão ainda compostos hidrófobos como a vaselina branca e a parafina líquida, bem como um agente antioxidante (*p*-hidroxibutiltolueno), responsável por garantir a estabilidade da preparação, pela sua capacidade de prevenir a oxidação [55,56]. O cloridrato de amitriptilina apresenta elevada solubilidade em solventes polares, nomeadamente no propilenoglicol. Paralelamente, este excipiente apresenta propriedades humectantes e atua na solubilização da queratina do estrato córneo, o que garante uma maior permeação cutânea do fármaco e motivou a sua inclusão nesta formulação [55,56,57]. Uma vez que se trata de um creme cuja fase externa é aquosa, de forma a evitar a contaminação microbiológica, torna-se indispensável a adição de um conservante. Neste caso, a escolha recaiu sobre o ácido sórbico, tendo em conta a sua compatibilidade com os restantes constituintes e a sua estabilidade na preparação [55,56].

Por fim, a fase posterior à preparação da formulação deve incluir os ensaios de verificação, responsáveis por assegurar a qualidade do medicamento manipulado. Em virtude de se tratar de uma preparação semissólida, torna-se imperativa a verificação das características organolépticas, bem como a determinação do pH (5-6) e da massa final do produto [56,58,59]. Devem ainda ser definidas as condições ideais de armazenamento e o prazo de utilização. O creme de amitriptilina a 5% deve ser armazenado em recipiente opaco, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente [59,60]. Visto tratar-se de uma formulação aquosa, com conservante, o prazo de utilização desta preparação é de 35 dias [61].

A ficha de preparação desenvolvida, acompanhada da técnica de preparação detalhada e dos aspetos anteriormente enunciados, pode ser consultada no anexo V.

Conclusão:

As opções terapêuticas disponíveis na indústria estão confinadas a determinadas doses e formas farmacêuticas, o que conduz à necessidade de criação de soluções adaptadas a cada situação fisiopatológica, através da produção de medicamentos manipulados. O Farmacêutico hospitalar detém um papel ímpar neste processo, na medida em que é responsável por garantir que o medicamento manipulado reúne condições de elevada segurança, qualidade e efetividade, mantendo um compromisso constante com o bem-estar do doente.

Apesar da elaboração desta atividade ter consistido num exercício teórico, este foi extremamente profícuo para a compreensão das etapas envolvidas no desenvolvimento de um medicamento manipulado. Este processo de criação inclui uma seleção criteriosa dos excipientes a utilizar e respetivas doses, com base em pesquisa bibliográfica adequada, bem como um rigoroso controlo de qualidade, com o objetivo de proporcionar uma terapêutica segura, eficaz e personalizada, de acordo com as necessidades do doente. Este caso clínico, aliado a tantos outros com os quais os SF são confrontados, enfatiza a importância do Farmacêutico se manter atualizado e fazer uso das suas competências técnico-científicas para dar resposta aos mais diversos problemas.

Atividade 3: Utilização *off-label* da Colestiramina na Tempestade Tiroideia

Contextualização:

Durante o período em que acompanhei a validação de prescrições médicas pelos Farmacêuticos no setor da DIDDU, fomos confrontados com a prescrição do fármaco colestiramina, como adjuvante do tratamento de tempestade tiroideia. Visto que se trata de uma prescrição *off-label*, sem qualquer aprovação prévia, a decisão de dispensa do fármaco ficou ao encargo da CFT. Este episódio motivou uma pesquisa científica, com vista a compreender a ação farmacológica da colestiramina numa situação de crise tireotóxica e, desta forma, aferir quanto à pertinência do tratamento prescrito.

Desenvolvimento:

O hipertiroidismo é uma patologia que se caracteriza pela produção e libertação exacerbada das hormonas triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) pela glândula tiroide. Por sua vez, a tirotoxicose corresponde às manifestações clínicas resultantes desta hiperestimulação, ocasionada por elevados níveis séricos de hormonas tiroideias [62].

A tempestade tiroideia é a complicação mais severa de um quadro de tirotoxicose e constitui uma emergência endócrina, potencialmente fatal, se intervencionada tardiamente [62,63]. É passível de possuir diferentes etiologias, nomeadamente bócio multinodular tóxico, infeções, utilização de fármacos como a amiodarona ou o ipilimumab e, mais comumente, doença de graves não controlada. Porém, muitos doentes, permanecem sem qualquer fator precipitante identificável. Paralelamente, não se encontram estabelecidos marcadores de diagnóstico desta condição clínica, apesar de existirem algumas ferramentas que auxiliam na deteção e na planificação do tratamento a adotar, nomeadamente a escala de *Burch-Wartofsky* (Anexo VI), um sistema de atribuição de pontos com base no nível de comprometimento de vários sistemas de órgãos, e ainda os critérios da *Japan Thyroid Association* (Anexo VII) [64,65]. A sintomatologia apresentada é também bastante inespecífica, podendo incluir hiperpirexia, transtornos gastrointestinais, taquicardia, alterações mentais e disfunção hepática, o que torna o diagnóstico um processo complexo e desafiante [62,63,64]. Como tal, a abordagem terapêutica necessita de ser individualizada e deve incluir uma análise criteriosa prévia por parte de uma equipa multidisciplinar.

Relativamente ao tratamento farmacológico, este deve abranger diversas classes de fármacos e medidas de suporte, nomeadamente bloqueadores beta-adrenérgicos, antipiréticos, iodo inorgânico, fármacos antitiroideos, fluidos intravenosos, corticoesteróides e colestiramina, com vista a atuar na tirotoxicose propriamente dita, mas também nas múltiplas manifestações clínicas decorrentes [63,64]. Os fármacos antitiroideos da classe das tioamidas, tiamazol e propiltiouracilo, constituem a terapêutica de primeira linha, uma vez que inibem a peroxidase e impedem a organificação hormonal, o que conduz a uma redução da síntese de novas hormonas tiroideias e consequente depleção significativa dos seus níveis séricos [63,64]. Porém, estes fármacos nem sempre são bem tolerados,

uma vez que podem despoletar graves efeitos adversos, nomeadamente hepatotoxicidade, vasculite e agranulocitose. Este facto, aliado à necessidade de intervir em várias frentes, nomeadamente na diminuição da síntese e secreção hormonal, na descompensação multissistémica e no tratamento do fator ou doença precipitante, obriga à implementação de outras estratégias terapêuticas, onde se insere a colestiramina [65,66].

A colestiramina é uma resina de troca iónica, capaz de se combinar com os ácidos biliares a nível intestinal, formando um complexo insolúvel excretado nas fezes. Isto garante a remoção dos ácidos biliares da circulação enterohepática, motivo pelo qual este fármaco é classificado como antidislipidémico [67]. Paralelamente, a colestiramina constitui uma alternativa terapêutica na tempestade tiroideia, sempre que o tratamento com as tioamidas não pode ser utilizado ou não é bem tolerado, apesar de habitualmente ser utilizada como adjuvante da terapêutica [66]. As hormonas T3 e T4 sofrem metabolização hepática e são posteriormente excretadas pela bília, na forma conjugada. Uma fração é desconjugada a nível intestinal e reabsorvida para a corrente sanguínea na forma livre, completando a circulação enterohepática das hormonas tiroideias [66,68]. A colestiramina, na posologia de quatro gramas, a cada seis ou oito horas [3], possui a capacidade de se ligar às hormonas tiroideias presentes a nível intestinal, retendo-as, o que impede a sua reabsorção e, consequentemente, a recirculação enterohepática [63,69,70]. Diversos estudos enfatizam a vantagem da associação da colestiramina aos fármacos antitiroideos, com resultados a demonstrar um declínio mais acentuado nos níveis de T4 livre, o que assume especial relevância nesta condição clínica, onde é pretendida uma rápida diminuição dos níveis séricos hormonais [66,70].

Conclusão:

A utilização *off-label* de um medicamento caracteriza-se pela sua utilização em condições não previstas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), o que acarreta preocupações relacionadas com a carência de dados de segurança e eficácia, motivo pelo qual foi solicitada uma avaliação por parte da CFT.

A elaboração desta atividade teórica foi fundamental na compreensão daquela que deve ser a conduta do Farmacêutico, quando confrontado com uma prescrição *off-label*. A validação deste tipo de prescrição obriga ao conhecimento da história clínica do doente, a uma análise rigorosa dos seus dados clínicos e à procura de evidência científica sólida que suporte a decisão de dispensa do medicamento. Neste episódio em concreto, casos bem descritos na literatura sustentam a utilidade terapêutica da colestiramina na tempestade tiroideia. Contudo, é necessário analisar com rigor essa informação, garantir que o fármaco demonstra eficácia e reúne condições de segurança para poder ser utilizado, bem como avaliar a resposta terapêutica e eventuais efeitos adversos.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1- Metilfenidato: A Dualidade entre a Eficácia Terapêutica na Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção e o Potencial Risco de Utilização Ilícita

1. Contextualização

Em Portugal, o número de prescrições médicas de psicoestimulantes, mais concretamente de metilfenidato, tem vindo a crescer de forma exponencial. A sua utilização é bastante expressiva no seio da população pediátrica, no âmbito do tratamento da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) [71]. Este facto, aliado ao seu potencial risco de utilização abusiva, para fins não terapêuticos, tem alimentado alguma controvérsia na comunidade científica e despoletou um estado de alerta e o interesse por esta temática.

É esperada, com esta abordagem, uma consolidação das principais características do metilfenidato e uma perceção realista dos riscos inerentes a uma utilização ilícita do mesmo. Pretende-se, assim, deter um maior domínio sobre esta substância, de grande relevo na atualidade, adquirir uma postura informada no momento da sua dispensa, bem como um comportamento vigilante quanto à perceção da finalidade da sua utilização.

2. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA)

A PHDA é um dos transtornos neurocomportamentais mais comumente diagnosticados na infância, cuja magnitude dos seus sintomas se estende, frequentemente, até à idade adulta, pelo que representa um sério problema de saúde pública [72].

Estima-se que cerca de 8,4% das crianças e 2,5% dos adultos convivem com esta condição de forma crónica, que impacta de forma mais pronunciada indivíduos do sexo masculino [73]. Manifesta-se, essencialmente, por comportamentos de hiperatividade, desatenção e impulsividade, o que se traduz em repercussões ao nível da realização pessoal, capacidade de aprendizagem, desempenho académico, estabelecimento de relações interpessoais e qualidade de vida dos indivíduos afetados e respetivo núcleo familiar [74,75].

2.1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da PHDA ainda não se encontra totalmente esclarecida. Os indivíduos com este transtorno apresentam um conjunto de alterações a nível cerebral e um desequilíbrio na neurotransmissão, que estão na génese das transformações comportamentais sentidas [73,76].

O achado mais consistente diz respeito a uma redução geral da dimensão cerebral destes doentes, com marcadas reduções de volume de massa cerebral cinzenta e branca, o que se traduz em défices cognitivos, dificuldades motoras, desatenção, entre outras disfunções. O córtex pré-frontal, responsável pelo funcionamento executivo e pelo controlo de áreas cerebrais corticais e subcorticais, o cerebelo e o núcleo caudado constituem as regiões anatómicas mais afetadas. Por sua vez, estas são responsáveis pela regulação de domínios como o pensamento, a atenção e as ações, através da interação dos neurotransmissores dopamina (DA) e noradrenalina (NA) com múltiplos recetores [73,76,77,78].

Diversos estudos revelam que a densidade de recetores de DA em indivíduos com PHDA é menor, comparativamente com indivíduos sem a doença. Esta evidência, a somar ao polimorfismo observado nos genes que codificam o transportador de dopamina (DAT-1) e os recetores D4 e D5, sugere que na génese desta patologia se encontra um funcionamento anómalo do sistema dopaminérgico. Para além do papel da DA no curso da doença, os níveis de NA e do adrenoreceptor α -2 também interferem com a regulação cognitiva comportamental. Paradoxalmente, a hiperatividade destas catecolaminas está igualmente associada ao desenvolvimento de PHDA, o que enfatiza a etiologia complexa deste transtorno e demonstra que é necessário um nível ótimo de DA e NA para um correto funcionamento do córtex cerebral pré-frontal, uma vez que estes neurotransmissores apresentam uma curva dose-resposta em forma de U invertido [77,78].

2.2. Etiologia

A PHDA é uma condição clínica de natureza multifatorial. Resulta da íntima combinação de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos, o que culmina na heterogeneidade de sintomas manifestados ao longo da vida [74,79].

As alterações volumétricas e neuroquímicas, encontradas em determinadas regiões cerebrais de doentes com PHDA, evidenciam a influência neurobiológica na génese desta perturbação [74,77].

Estudos genómicos comparativos analisaram as diferenças verificadas no DNA de pessoas com e sem PHDA, tendo-se constatado a existência de uma influência poligénica na origem da maioria dos casos da doença [80]. Paralelamente, tendo por base diversos estudos realizados com gémeos, é possível constatar um peso considerável da hereditariedade (60-90%) sobre o desenvolvimento da perturbação [81].

Determinados comportamentos maternos adotados durante a gestação aumentam a probabilidade de os filhos desenvolverem PHDA, mais concretamente a exposição a tabaco, álcool, metais e toxinas, a presença de baixos níveis de vitamina D e o consumo de aditivos alimentares. Adicionalmente, a prematuridade, o baixo peso à nascença, a contração de infeções do SNC e a presença de doenças autoimunes ou distúrbios neurocomportamentais, constituem também fatores de risco a ter em consideração [74,79,82].

Embora não se encontre estabelecida qualquer relação direta entre o contexto sociocultural e a PHDA, fatores como situações socioeconómicas desfavoráveis, conflitos familiares e desagregação parental, estão associadas a um maior risco de desenvolvimento desta patologia [74,79].

2.3. Diagnóstico

O diagnóstico de PHDA é complexo e requer uma avaliação minuciosa por parte de um profissional especialista em perturbações comportamentais na infância, que se baseia em escalas de classificação, exames de imagem e testes neuropsicológicos [74]. Para que o diagnóstico seja estabelecido, sinais de desatenção, hiperatividade e impulsividade devem estar presentes, de forma consistente com os critérios diagnósticos incluídos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) ou no *International Statistical Classification of Diseases* (ICD-10). Ambos os critérios preconizam que os sintomas devem ser evidentes numa fase precoce da vida- até aos doze ou sete anos de idade, respetivamente, devem expressar-se de forma persistente em, pelo menos, dois ambientes distintos e impactar de forma negativa a vida dos indivíduos, nomeadamente no que diz respeito ao domínio social, psicológico, educacional e/ou ocupacional [82].

2.4. Sinais e Sintomas

A sintomatologia da PHDA é bastante heterogénea e a intensidade com que se manifesta varia de indivíduo para indivíduo, o que conduz, muitas vezes, à desvalorização dos sinais e sintomas e a um diagnóstico tardio.

A PHDA está associada a um padrão de desatenção, hiperatividade e impulsividade, podendo verificar-se o predomínio de uma destas formas de apresentação da doença.

De acordo com a classificação presente nos critérios DSM-5, a PHDA pode apresentar-se de três formas distintas, tendo em conta os sintomas presentes:

1. Forma predominantemente desatenta, associada a dificuldades de organização, concentração e finalização de tarefas, bem como inaptidão para ouvir e seguir instruções;
2. Forma predominantemente hiperativa/impulsiva, pautada pela agitação, impaciência, dificuldade em permanecer na posição sentada ou em silêncio e tendência para enveredar em comportamentos de risco;

3. Forma combinada, a mais comum, presente quando a sintomatologia abrange manifestações típicas de ambas as categorias referidas em 1. e 2. [74,83,84].

Estes sintomas, no seu conjunto, impactam a qualidade de vida dos indivíduos afetados, bem como a do seu núcleo social envolvente, na medida em que comprometem o seu estado emocional e social e conduzem a uma maior taxa de insucesso académico e abandono escolar [84,85].

À medida que as crianças com PHDA transitam para a adolescência e idade adulta, apresentam manifestações clínicas bastante mais subtis, com os sinais de desatenção a dominar sobre os sinais de hiperatividade e impulsividade [84].

2.5. Tratamento

Apesar da PHDA se tratar de uma condição clínica crónica, o tratamento visa o controlo dos sintomas e deve ser iniciado assim que o diagnóstico é estabelecido, com vista a um melhor prognóstico. Este deve incluir uma abordagem individualizada e multidisciplinar, com intervenção farmacológica e terapia comportamental, geralmente em associação [77,82].

Nem todos os indivíduos com PHDA requerem intervenção farmacológica, como é o caso das crianças em idade pré-escolar (4-5 anos), para as quais a terapia comportamental constitui a abordagem primária. Esta representa uma ferramenta igualmente útil para os pais, munindo-os de estratégias para o controlo dos sintomas e gestão desta problemática [85]. Para as crianças com seis ou mais anos de idade, as recomendações sugerem a combinação de intervenção comportamental com terapia medicamentosa, e posterior monitorização rigorosa das alterações observadas [86].

Previamente à implementação de fármacos no plano terapêutico, deve ser apurado o cumprimento de alguns requisitos e realizada uma avaliação do estado clínico do doente, de forma a garantir que o tratamento vai de encontro às suas necessidades individuais [82]. O tratamento farmacológico visa contornar o desequilíbrio químico de neurotransmissores e inclui fármacos estimulantes, como o metilfenidato e a lisdexanfetamina, e não estimulantes, como os agonistas α -2-adrenérgicos (guanfacina e clonidina) e os inibidores da recaptação de NA (atomoxetina) [77,85]. De acordo com a evidência presente nas *guidelines* da *American Academy of Pediatrics*, a classe farmacoterapêutica respeitante aos estimulantes do SNC, constitui a primeira linha de tratamento [82]. Assim, os fármacos não estimulantes, possuem uma finalidade adjuvante da terapêutica, sendo ainda utilizados em situações de intolerância ou ausência de resposta aos fármacos de primeira linha [77,85].

Tendo em consideração a relação risco/benefício das diversas classes de fármacos, bem como a respetiva taxa de eficácia, o metilfenidato é considerado o fármaco de eleição no tratamento de PHDA em crianças e adolescentes, enquanto no adulto as anfetaminas representam a opção mais viável [87].

Uma vez que os fármacos em questão possuem uma estreita margem terapêutica e um potencial risco de abuso, é recomendada uma monitorização frequente da eficácia e segurança do tratamento em vigor, bem como do estado de saúde dos indivíduos [77,82].

3. Metilfenidato

3.1. Propriedades Farmacológicas e Mecanismo de Ação

O metilfenidato é um estimulante do SNC, derivado da piperidina e estruturalmente semelhante às anfetaminas (Figura 2) [88,89]. A sua ação predominante recai sobre o domínio mental e cognitivo, sendo considerado o fármaco de primeira linha no tratamento farmacológico da PHDA em crianças com mais de seis anos de idade [88,89,90].

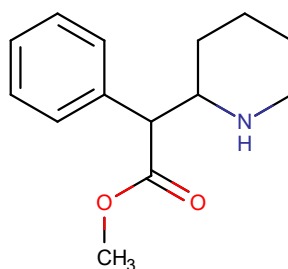


Figura 2- Estrutura química do metilfenidato. Retirado de [91].

Este fármaco está incluído na categoria dos estupefacientes e psicotrópicos, pelo que se trata de um medicamento de uso controlado, sujeito a receita médica especial [71].

Grande parte da literatura atual foca-se na influência do metilfenidato sobre a neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, como sendo a base da sua ação farmacológica na PHDA. No entanto, existem outras vias envolvidas, nomeadamente vias moduladas pelos neurotransmissores serotonina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) [81,90].

O modo de atuação do metilfenidato assenta na regulação de três alvos principais- DA, NA e serotonina e respetivas vias de sinalização. Por conseguinte, verifica-se um aumento da disponibilidade destas catecolaminas a nível sináptico, mas também em regiões cerebrais como o córtex pré-frontal, o que se reflete na capacidade de controlo motor e cognitivo, bem como na modulação do sistema de recompensa [81,89,90].

O comprometimento do circuito neuronal dopaminérgico constitui um contributo relevante para a patogénese da PHDA. Indivíduos com a doença apresentam uma densidade maior de transportadores DAT-1, responsáveis pela recaptção de DA da fenda sináptica. O metilfenidato, ao inibir estes transportadores, contribui para a acumulação de DA e consequente regulação dos

recetores de DA do subtipo D2 e D1, o que garante a continuidade da transmissão neuronal e contribui para a melhoria dos sinais de desorganização, falta de foco e de atenção [81]. Paralelamente, o metilfenidato participa na redistribuição do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT-2), uma proteína responsável pelo transporte das catecolaminas NA e DA do citoplasma da célula nervosa e armazenamento nas vesículas sinápticas, detendo assim um papel ativo na regulação da neurotransmissão. Desta forma, é assegurado um equilíbrio entre a DA disponível na fenda sináptica e a reserva intracelular deste neurotransmissor, o que é fundamental do ponto de vista clínico, no sentido de minimizar efeitos adversos neurotóxicos, associados a uma estimulação dopaminérgica excessiva [81,92].

No que respeita à NA, este é um neurotransmissor determinante no controlo do nível de atenção, no desempenho cognitivo e na modulação comportamental. A quantidade de NA disponível para exercer as suas funções está dependente do nível de expressão do transportador NET, responsável pela recaptação de NA da fenda sináptica e, conseqüentemente, pela diminuição do seu efluxo. O metilfenidato inibe o NET, pelo que possui um papel ativo no combate ao desequilíbrio da neurotransmissão noradrenérgica e, conseqüentemente, na minimização dos sintomas de hiperatividade e desatenção [81].

O espectro de ação do metilfenidato abrange ainda a via serotoninérgica, com este fármaco a atuar como agonista do recetor de serotonina do subtipo 1A (5-HT_{1A}). A serotonina possui um papel regulador dos níveis de DA, pelo que alterações na dinâmica serotonina-dopamina estão na origem de comportamentos agitados e impulsivos, característicos da PHDA [81,89,90].

Importa ainda referir que o metilfenidato é capaz de interagir com proteínas reguladoras da apoptose celular, nomeadamente com a BCL-2, BAX e CASP-3, o que condiciona a sobrevivência das células neuronais. Além disso, a sua utilização induz a expressão de mediadores inflamatórios como a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF), o que sugere a presença de uma ação imunomoduladora associada a este fármaco [81].

A Figura 3a) é representativa do ambiente cerebral característico da PHDA, na ausência de qualquer tratamento farmacológico. Em contrapartida, para efeitos comparativos, a Figura 3b) sistematiza as diversas vertentes de ação protagonizadas pelo metilfenidato, permitindo constatar o impacto que este fármaco detém sobre a sinalização neuronal de um indivíduo com PHDA.

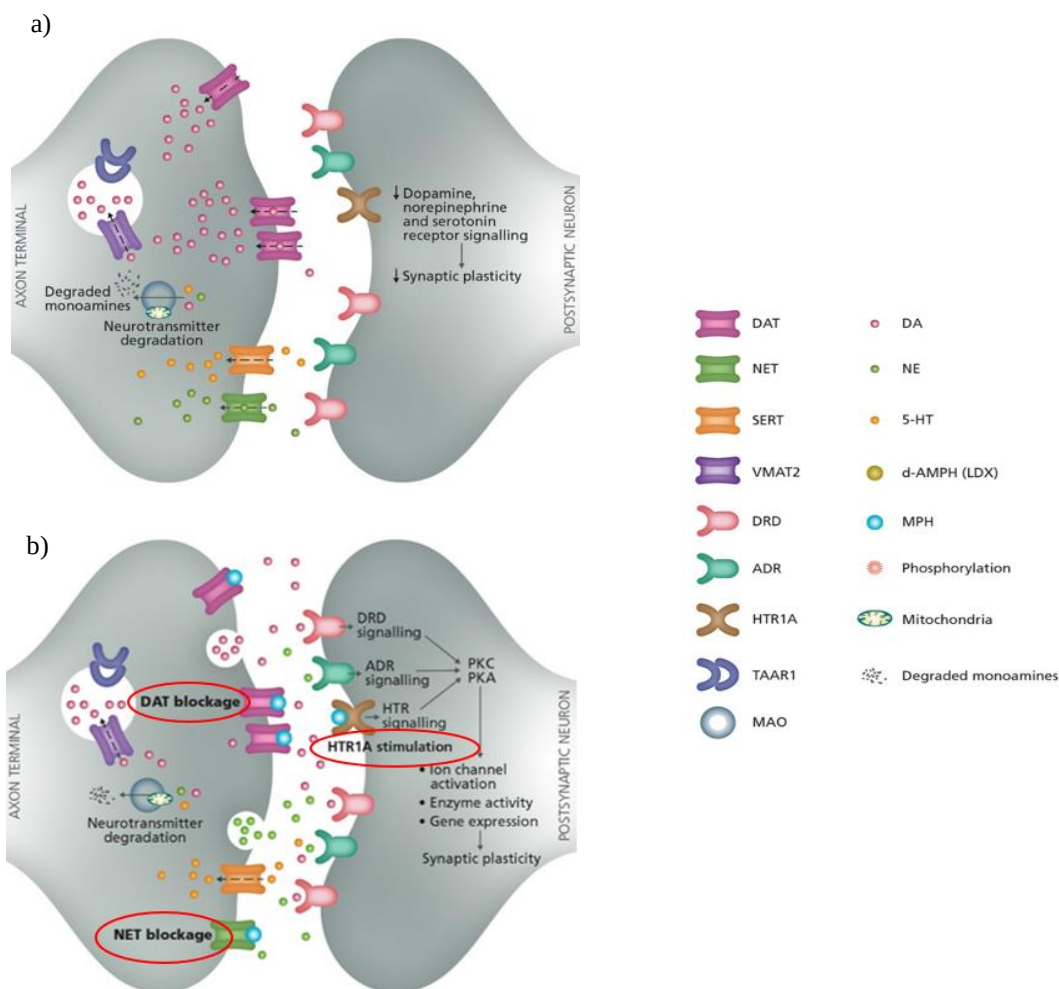


Figura 3- Representação esquemática da sinalização neuronal de um indivíduo com PHDA, sem tratamento (a) e em tratamento com metilfenidato (b). Adaptado de [81].

Tal como se encontra destacado na figura 3b), a ação farmacológica mais relevante do metilfenidato recai sobre a modulação das vias de sinalização dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica. A inibição dos transportadores DAT e NET, protagonizada por este fármaco, traduz-se numa maior concentração das catecolaminas DA e NA a nível extracelular, que ficam disponíveis para interagir com os seus recetores pós-sinápticos (representados na imagem por DRD e ADR, respetivamente) [81,92]. Estes recetores, por sua vez, quando ativados, permitem a modulação de diversos canais iónicos, a regulação da expressão génica e o controlo da neurotransmissão. Os recetores adrenérgicos e dopaminérgicos do subtipo D1 são recetores acoplados à proteína G que, por ativação dos neurotransmissores NA e DA, estimulam a produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP). Níveis elevados de cAMP induzem a ativação da proteína cinase A (PKA) e esta, por sua vez, regula os recetores ionotrópicos de glutamato e GABA e ativa canais de cálcio dependentes de voltagem. Por conseguinte, observa-se um incremento na neurotransmissão excitatória e a obtenção de níveis adequados de catecolaminas no córtex pré-frontal, o que se reflete

numa melhoria nos sinais de desatenção, impulsividade e no controlo motor. De forma inversa, os recetores D2R acoplam-se a proteínas Gi e despoletam a ativação de vias intracelulares que envolvem a fosfolipase C e um aumento da proteína cinase C (PKC), com vista à mobilização intracelular de cálcio e a respostas do tipo inibitório [93].

Com uma repercussão menor sobre a sintomatologia da PHDA, temos ainda a considerar o facto de o metilfenidato atuar como agonista fraco do recetor 5-HT_{1A}, o que contribui para a regulação dos níveis de serotonina, mas também de DA.

Assim, as diversas frentes de ação do fármaco acima enunciadas, resultam na estabilização da atividade cerebral dos doentes e, conseqüentemente, na modulação da plasticidade sináptica, aspetos cruciais no controlo da sintomatologia típica da PHDA [81,92].

3.2. Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, o cloridrato de metilfenidato é rapidamente absorvido, porém enfrenta um extenso metabolismo de primeira passagem, que limita a sua biodisponibilidade a apenas 30%. Distribui-se pelo plasma e eritrócitos, com uma extensão de ligação às proteínas plasmáticas de 10-33%. De referir ainda que a administração concomitante com alimentos acelera a absorção do fármaco, apesar de isso não se refletir na quantidade final absorvida [94,95].

O metilfenidato sofre metabolização hepática por desesterificação, via carboxilesterase CESA1A, dando origem ao metabolito ácido α -fenil-2- piperidino acético (ácido ritalínico). Este produto de metabolização é farmacologicamente inativo, possuindo um pico de concentração plasmática visível duas horas após a administração do fármaco [88,89,95]. Uma proporção considerável de metilfenidato (78-97%) é eliminada na urina, na forma de ácido ritalínico, enquanto a restante é excretada nas fezes e somente uma fração mínima, inferior a 1%, é eliminada na urina, na forma inalterada [91,95].

O tempo de semivida do fármaco está dependente do tipo de formulação administrada. No caso de se administrar uma preparação de libertação imediata, o tempo de semivida aproximado é de duas horas, ao passo que numa formulação de libertação prolongada, este é de três horas e meia [91,94,95,96].

Em Portugal, o cloridrato de metilfenidato encontra-se atualmente comercializado sob três formas farmacêuticas distintas: comprimido, comprimido de libertação prolongada e cápsula de libertação modificada (Tabela 3), que diferem entre si no modo de libertação da substância ativa e na respetiva duração da ação [94,96,97,98].

Tabela 3- Formas de apresentação do cloridrato de metilfenidato e respetiva informação clínica.

Forma Farmacêutica	Nome comercial	Dosagem (mg)	Libertação	Duração de ação	Dose inicial diária (mg)	Dose máx. diária (mg)
Comprimido	Rubifen®	5;10;20	Imediata	4h	5-10mg	60
Cápsula de libertação modificada	a) Ritalina LA® b) Rubifen Retard®	a)20;30;40;60; b)10;20;30;40;	Modificada	6-8h	20mg	60 (criança) 80 (adulto)
Comprimido de libertação prolongada	Concerta® Metilfenidato ratiopharm® Metilfenidato Mylan® Metilfenidato Farmoz® Metilfenidato Ciclum®	18;27;36;54	Prolongada	10-12h	18mg	54 (criança) 72 (adulto)

3.3.Segurança- Efeitos Adversos

Apesar da utilização de fármacos estimulantes de ação central se mostrar eficaz no controlo dos principais sintomas associados à PHDA, está também relacionada com o aparecimento de algumas reações adversas, geralmente de baixa gravidade [85,99]. Os efeitos indesejáveis mais comuns incluem perda de apetite, diminuição da velocidade de crescimento, nervosismo, cefaleias e distúrbios do sono. Alterações cardiovasculares são igualmente frequentes, nomeadamente taquicardia e aumento da pressão arterial [82,85,89]. A presença de anormalidades cardíacas constitui um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de efeitos colaterais potencialmente graves ou fatais, pelo que a utilização de metilfenidato está desaconselhada nestes casos [95].

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados colocou em evidência um aumento do risco relativo (RR) de desenvolvimento de eventos adversos, nos indivíduos em regime terapêutico com metilfenidato. Esses eventos incluíram transtornos psicóticos (RR=1,36), distúrbios de sono e insónias (RR=2,58), arritmias cardíacas (RR=1,61) e diminuição do apetite (RR=15,06). Assim, a evidência científica sustenta a associação positiva existente entre o uso de metilfenidato e o surgimento de efeitos nocivos, com diferentes graus de gravidade e demonstra que a magnitude e frequência destes eventos é independente da dose prescrita e da duração do tratamento [100].

Tendo em conta a extensão de reações adversas associadas a este fármaco, a monitorização meticulosa das mesmas e do estado clínico do doente é fundamental [100]. Nas crianças, deve ser feita uma avaliação da sua curva de crescimento, devido ao impacto que o tratamento de longa duração com metilfenidato tem sobre este parâmetro. A utilização concomitante de alguns medicamentos, tais como antidepressivos tricíclicos, varfarina e fenitoína, requer o controlo dos seus

níveis e um potencial ajuste da dose terapêutica. Além disso, a influência do metilfenidato sobre o domínio cardiovascular exige que parâmetros como a frequência cardíaca e pressão arterial sejam devidamente acompanhados [82,95].

Por fim, considerando que se trata de uma substância com um risco potencial de abuso e, consequentemente, com maior probabilidade de provocar sérios efeitos adversos, os indivíduos em tratamento com metilfenidato devem ser vigiados quanto a possíveis sinais de dependência [89,95].

4. Metilfenidato: O Dilema da Utilização Ilícita e Risco de Dependência

A utilização ilícita de metilfenidato, para fins recreativos ou como agente estimulante da cognição, tem-se assumido como uma realidade emergente. Esta tendência conduz a alguma apreensão no que concerne ao potencial que este fármaco apresenta para provocar dependência e às vastas complicações inerentes a uma utilização inadvertida.

4.1. Utilização Ilícita

O uso ilícito de fármacos engloba a sua utilização de forma discordante da preconizada na prescrição, ou a utilização de medicamentos prescritos para outra pessoa, prática que está diretamente associada a um maior risco de desenvolvimento de transtorno por uso de substâncias [101,102].

Paralelamente a uma medicalização crescente da PHDA, aumentam os relatos de utilização ilícita de estimulantes, mais concretamente de metilfenidato. Embora em Portugal esta temática esteja ainda pouco difundida, fármacos estimulantes de ação central estão a ser cada vez mais procurados por indivíduos sãos, sem qualquer distúrbio neurológico associado [102,103,104].

Os fármacos que potenciam a cognição, usualmente conhecidos por fármacos nootrópicos ou “*smart drugs*”, abrangem um grupo heterogêneo de substâncias responsáveis por amplificar a capacidade cognitiva, nomeadamente a memória, a atenção e a motivação. O metilfenidato, juntamente com outras substâncias como o modafinil e os sais de anfetamina, incluem-se na gama de substâncias mais utilizadas para este fim [105,106,107,108].

Os indivíduos mais suscetíveis de enveredar neste tipo de conduta são estudantes universitários, jovens adultos, indivíduos com transtornos por uso de substâncias e profissionais que ambicionam atingir algum objetivo de forma mais rápida e eficiente, muito fruto dos padrões exigentes e competitivos impostos pela sociedade moderna. Estudantes universitários constituem, por excelência, um grupo populacional atraído pelos efeitos estimulantes do metilfenidato. A principal motivação prende-se com as melhorias sentidas sobre domínios como a atenção, o estado motivacional, a memória, a concentração e a fadiga, o que acaba por se refletir num melhor desempenho académico. Contudo, a utilização para fins recreativos, detém também um impacto

considerável e está diretamente associada ao aumento da capacidade de socialização, potenciação dos efeitos do álcool e efeitos supressores de apetite [103].

Estudos realizados com estudantes universitários de várias zonas da Europa e dos Estados Unidos da América, constataram uma prevalência de utilização indevida de metilfenidato de 6 a 20%, com uma clara tendência de crescimento nos últimos anos. As principais motivações incluíram o aumento da concentração (65,2%), do desempenho académico (59,8%) e do estado de vigília (47,5%) [104].

A ingestão oral representa o principal meio utilizado para a utilização indevida e abuso de substâncias, contudo as vias nasal e intravenosa constituem estratégias capazes de provocar um rápido aumento da concentração plasmática do fármaco e da sua disponibilidade no SNC [103,109]. O tipo de formulação utilizada também influencia o comportamento do fármaco e o seu potencial de abuso, na medida em que as fórmulas de libertação imediata proporcionam um pico de concentração plasmática mais precoce e intenso, comparativamente com fórmulas de libertação prolongada [102].

Autoridades de saúde como a *Food and Drug Administration* (FDA), estão a difundir informação relativa aos riscos da utilização indevida dos estimulantes prescritos e conselhos relativos à correta utilização dos mesmos. Esta informação, contida no *Boxed Warning*, é ainda acompanhada de conselhos direcionados aos profissionais de saúde, que devem estar consciencializados para a importância de monitorizar os utentes quanto a possíveis sinais de utilização ilícita, abuso e dependência [101].

4.2. Potencial de Abuso e Dependência

O abuso de substâncias consiste na sua utilização excessiva e prejudicial e está relacionado com o potencial para causar dependência, na sequência de alterações provocadas no SNC [102].

Foram observados, na PHDA e no transtorno de uso de substâncias, défices dopaminérgicos semelhantes e anomalias nos circuitos cerebrais associados ao processo de recompensa e à função executiva. A via mesolímbica consiste no alvo principal dos fármacos de abuso e engloba a área tegmental ventral, no mesencéfalo, que se projeta para o sistema límbico. Está relacionada com os estímulos geradores da sensação de recompensa e motivação, por despolarização dos neurónios produtores de DA e libertação destas catecolaminas no espaço extracelular [105,107].

O metilfenidato é uma substância psicotrópica incluída, pela *The Drug Enforcement Agency* (DEA), na categoria II de substâncias controladas, pelo que é considerado um fármaco com um potencial elevado de abuso e de dependência física e psicológica [110]. Para além do seu conhecido emprego como estimulante de ação central, amplamente abordado nos tópicos anteriores, ele é também reconhecido pela sua capacidade de atuar como substituto da cocaína. Apesar das semelhanças mecánicas com a cocaína no que respeita à excitabilidade neuronal, o metilfenidato desprende-se mais lentamente do DAT-1, o que diminui a necessidade de ingestão repetida, bem como o risco de dependência. Outra diferença significativa prende-se com o transportador de

serotonina SERT, bloqueado pela cocaína e parcamente influenciado pela ação do metilfenidato [93,103]. A lenta depuração cerebral do metilfenidato é outro fator preditivo positivo da menor predisposição a comportamentos de dependência [109].

Posto isto, considerando que o metilfenidato atua sobre a via mesolímbica, existe, naturalmente, um potencial de abuso e de dependência associados [93,103]. Porém, uma vez que a sua ação se centra principalmente no córtex pré-frontal, em detrimento de outras regiões, este risco é negligenciável, desde que o fármaco seja utilizado conforme prescrito [109].

4.3. Evidência Clínica

Doentes com PHDA apresentam uma tendência superior para utilizar de forma indevida fármacos estimulantes e uma probabilidade quatro vezes superior de se tornarem dependentes de substâncias ao longo da vida [102]. Embora os fármacos estimulantes sofram, por vezes, desvios relativamente à sua utilização prevista, o controlo da sintomatologia da PHDA com estes compostos demonstrou reduzir o risco de abuso de outras substâncias. Adicionalmente, dados demonstram que os doentes com este distúrbio com sintomas menos controlados, são mais propensos a fazer um uso indevido de substâncias, o que sugere um efeito protetor associado à terapêutica com metilfenidato no combate a este tipo de comportamentos [102,109]. Além disso, quanto mais precocemente o metilfenidato for introduzido no regime terapêutico da criança com PHDA, menor a probabilidade de esta vir a enveredar em comportamentos de abuso e dependência numa fase mais tardia [102].

Os efeitos do metilfenidato dependentes da dose são evidenciados num estudo realizado com indivíduos saudáveis, que demonstra que este fármaco, quando administrado na dose de 40 mg, demonstra benefícios superiores, comparativamente com a administração de doses inferiores. Contudo, na dose de 60 mg não apresenta qualquer vantagem adicional sobre o domínio cognitivo, o que pode ser explicado à luz do efeito da hiperestimulação de catecolaminas e da sua curva dose-resposta em forma de U invertido. Comparativamente com o placebo, os indivíduos tratados com metilfenidato revelaram uma maior capacidade de atenção e de processamento visual. Porém, o nível de capacidade cognitiva prévia à intervenção influencia o resultado, com este fármaco a beneficiar mais expressivamente os indivíduos com níveis de dopamina basal mais distantes do ideal [107].

Paralelamente, outros dois estudos, desenvolvidos com o intuito de avaliar o impacto do metilfenidato no funcionamento cognitivo, não apresentaram resultados clinicamente significativos. Os dados recolhidos enfatizam a ideia de que este fármaco, enquanto potenciador cognitivo, apenas beneficia indivíduos que apresentam um funcionamento cerebral anómalo ou subótimo. Em indivíduos saudáveis, com níveis basais de atividade dopaminérgica satisfatórios, o seu desempenho pode inclusivamente ficar diminuído na sequência de uma hiperestimulação neuronal [111,112].

4.4. Riscos Associados

Apesar de níveis baixos de DA no córtex pré-frontal estarem associados a disfunções nas atividades inerentes ao seu funcionamento, a hiperestimulação neuronal resultante da utilização ilícita e abusiva de metilfenidato é igualmente nociva [107].

Os principais efeitos adversos são consistentes com os provocados pelos agentes simpaticomiméticos e incluem midríase, cefaleias, manifestações cardíacas, anorexia, ansiedade, depressão e risco de dependência [103,105,108,113]. Além disso, os psicoestimulantes estão associados a um prolongamento do intervalo QT, o que predispõe a arritmias *Torsades des Pointes*, tendo sido constatado um risco 1,8 vezes superior de morte súbita nestes utilizadores [103, 108].

5. Considerações Finais

A PHDA é uma condição clínica de natureza multifatorial, detentora de grande impacto sobre os indivíduos acometidos e sobre a sociedade em geral. A complexidade espelhada na fisiopatologia desta perturbação traduz-se na necessidade de uma abordagem terapêutica multidisciplinar, que deve procurar responder, individualmente, às necessidades e às características singulares de cada doente.

O metilfenidato representa, atualmente, a principal arma farmacológica no combate aos sintomas que acompanham a PHDA, em associação com terapia comportamental e suporte educacional. A sua ação estimulante do SNC assegura a regulação dos circuitos neuronais, com benefícios visíveis sobre os diversos domínios implicados na PHDA.

A maior capacidade diagnóstica, a crescente utilização de metilfenidato e a falsa crença de que se trata de um fármaco seguro, por ser amplamente prescrito na pediatria, incorre na problemática da sua utilização ilícita e numa menor estigmatização social desta prática. Existem evidências claras do seu emprego para fins recreativos e como agente estimulante da cognição, na melhoria do desempenho. Todavia, esta tendência não vai de encontro aos dados recolhidos, que evidenciam benefícios clinicamente irrelevantes ou ausentes deste fármaco sobre o domínio cognitivo de indivíduos saudáveis, além de riscos consideráveis inerentes a uma utilização inadvertida, como complicações cardiovasculares e exacerbação de transtornos psiquiátricos.

Torna-se, portanto, imperativo o debate sobre este tópico, com vista a uma maior consciencialização sobre os riscos de incorrer nesta conduta. O Farmacêutico Comunitário, pela ímpar proximidade que possui com os doentes, pode assumir um papel preponderante na mitigação deste comportamento e na promoção de um uso racional do metilfenidato. A monitorização regular dos indivíduos no que respeita à sua resposta terapêutica e à presença de PRMs, a educação para os perigos inerentes a um uso indevido, a verificação da integridade das prescrições e a adoção de uma atitude vigilante quanto a possíveis padrões de utilização ilícita ou abuso são algumas das estratégias que podem alterar o rumo desta tendência alarmante.

Tema 2 – Potencial Terapêutico dos Canabinóides na Doença de Parkinson

1. Contextualização

A utilização de substâncias derivadas da planta canábis, para fins terapêuticos, representa uma realidade emergente, à qual não podemos ficar alheios, considerando o impacto que estes compostos têm demonstrado no tratamento de uma grande panóplia de condições fisiopatológicas.

O tratamento convencional da Doença de Parkinson não se tem revelado frutífero a impedir ou retardar a progressão da doença, pelo que urge a necessidade de desenvolvimento de alternativas terapêuticas. É nesta linha de pensamento que se insere esta abordagem, que procura explicar o potencial terapêutico dos canabinóides na Doença de Parkinson, expor a evidência relativa aos avanços nesta área, abrindo caminho a novas perspectivas de tratamento desta patologia.

2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, cuja incidência é superada apenas pela doença de Alzheimer [114,115]. Estima-se que afeta cerca de 1-2% da população mundial, com um risco de desenvolvimento superior nos indivíduos do sexo masculino (2%), comparativamente com os indivíduos do sexo feminino (1,3%) [115,116].

2.1.Fisiopatologia

Em termos fisiopatológicos, a DP é caracterizada pela perda de inervação dopaminérgica, degeneração dos neurónios dopaminérgicos ao nível da substância negra *pars compacta* (SNpc), com consequente diminuição dos níveis de DA no corpo estriado [114,115]. Adicionalmente, observa-se uma anormal acumulação e agregação da proteína α -sinucleína no tecido neuronal dos doentes, que está na origem da formação de inclusões proteicas intraneuronais, denominadas de corpos de Lewy [117,118]. A acumulação de corpos de Lewy despoleta um processo de perda de homeostasia neuronal, de evolução lenta, com envolvimento de diferentes regiões do SNC e tecidos periféricos. Por conseguinte, dá-se a perda de neurónios dopaminérgicos e o surgimento dos sintomas motores da doença, cuja gravidade e duração estão intimamente relacionados com a extensão do processo de neurodegeneração, bem como com a magnitude do défice dopaminérgico [114,116,117].

A degeneração neuronal pode ainda estender-se a outras áreas, nomeadamente aos sistemas colinérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, o que se traduz no surgimento de sintomas não motores que precedem, geralmente em anos, o aparecimento dos sintomas motores característicos da doença e que são refratários à terapêutica de reposição de DA [114,115].

2.2.Etiologia

A DP é uma doença multifatorial, alicerçada numa combinação de fatores genéticos e ambientais. A idade é o principal fator de risco associado ao desenvolvimento desta patologia que acomete, sobretudo, indivíduos a partir da sexta década de vida [114,116].

Embora a influência genética esteja na gênese de uma minoria dos casos de DP (5-10%), um conjunto de fatores de suscetibilidade poligénica estão apontados como fatores predisponentes ao desenvolvimento de formas familiares da doença. Mutações na α -sinucleína (SNCA) e no GBA, gene que codifica a β -glicocerebrosidase, são algumas das modificações mais implicadas [115,118,119]. Paralelamente, fatores ambientais estão fortemente implicados no surgimento de DP esporádica, mais concretamente a exposição a ambiente rural, a herbicidas, como o paraquato, a pesticidas, metais pesados e toxinas [114,115]. Em contrapartida, a evidência relativa à existência de fatores protetores da doença é ainda dúbia e está assente, sobretudo, em estudos caso-controlo, que associam o consumo de cafeína e tabaco a um menor risco de desenvolvimento da doença [114,117].

A observação de indivíduos com DP evidenciou a presença de outros mecanismos que figuram com destaque na etiopatogénese da doença, nomeadamente disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo e neuroinflamação. Estes estão, muitas vezes, presentes em simultâneo e conduzem à ativação da maquinaria intracelular de morte celular programada e perda neuronal [114,120].

2.3. Sinais e Sintomas

Clinicamente, a DP caracteriza-se pela presença de quatro sinais cardinais:

1. Tremor em repouso, é um dos sintomas mais prevalentes, presente em mais de 70% dos doentes. Geralmente é de início assimétrico e consiste num movimento involuntário oscilatório de frequência 4-6Hz., que cessa com o movimento;
2. Bradicinesia, caracteriza-se pela diminuição progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos. Hipomímia e micrografia são algumas das manifestações frequentes;
3. Rigidez, com aumento do tónus muscular e resistência ao movimento;
4. Disfunção da marcha, com instabilidade postural, caracteriza-se pela incapacidade de manter o centro de gravidade do corpo sobre a base de apoio, o que resulta numa postura fletida e está diretamente associado a um maior risco de quedas [115,116,117].

Apesar do processo neurodegenerativo afetar diversas vias e sistemas, a apresentação clínica da doença, no que toca ao domínio motor, advém, quase exclusivamente, da depleção dopaminérgica no corpo estriado [120]. É comum a presença concomitante de sintomas não motores, como comprometimento cognitivo, fadiga, distúrbios de sono, apatia, disfagia, alterações sensoriais (dor e hiposmia), dores articulares e hipotensão ortostática. Geralmente, a instalação destes sinais precede o aparecimento dos sintomas motores e interfere com a progressão da doença e qualidade de vida

dos doentes, pelo que a sua deteção precoce é fundamental no correto direcionamento da abordagem terapêutica [115,116,117,121]. A DP é a principal causa de parkinsonismo, uma “síndrome que se manifesta por bradicinesia, com rigidez e/ou tremor”, estando presente em 75% dos casos [115].

Atualmente, não existe nenhum biomarcador que permita estabelecer o diagnóstico final de DP, pelo que este é baseado na confirmação da presença de parkinsonismo, na avaliação dos sinais clínicos e do histórico familiar, na análise histopatológica para pesquisa de corpos de Lewy, assim como na resposta à terapêutica de reposição dopaminérgica, com levodopa [114,117].

2.4. Tratamento

Até à data, o arsenal terapêutico da DP (Tabela 4) é limitado e é parte integrante de uma abordagem paliativa, na medida em que os fármacos disponíveis apenas visam um controlo sintomático da doença, através da reposição dos níveis de DA. Desta forma, não são capazes de interferir com a progressão da doença, nem de reparar os danos neurodegenerativos [114,117,118].

A Figura 4 consiste numa representação esquemática da transmissão dopaminérgica e dos diversos pontos, ao longo da mesma, passíveis de intervenção farmacológica na DP. Pretende-se, desta forma, deslindar o fundamento que se encontra na base do mecanismo de ação das várias classes de fármacos vocacionadas para o controlo dos sintomas da DP.

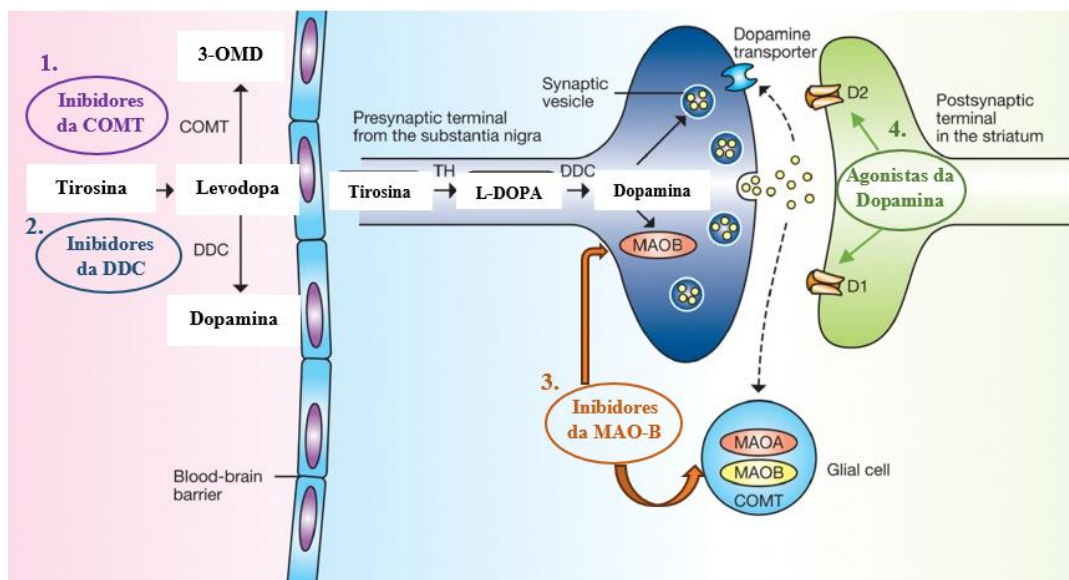


Figura 4- Representação esquemática do mecanismo de ação das classes de fármacos, que atuam como adjuvantes da levodopa no controlo da DP. Adaptado de [123]. 3-OMD: 3-O-metilidopa; COMT: catecol-O-metiltransferase; DDC: DOPA descarboxilase; L-DOPA: levodopa; MAO-B: monoamina oxidase B; D1: recetor de dopamina do subtipo D1; D2: recetor de dopamina do subtipo D2.

Numa primeira instância, importa compreender os fatores condicionantes da disponibilidade de DA na fenda sináptica. A DA é um neurotransmissor sintetizado, a nível periférico, a partir do aminoácido tirosina, que se converte em levodopa. Este, por sua vez, é um precursor imediato da

dopamina, por ação da DOPA descarboxilase (DDC). Após a sua síntese e libertação na fenda sináptica, a DA está apta a interagir com os seus recetores pós-sinápticos e dar continuidade à transmissão do sinal, porém pode sofrer recaptação pelo seu transportador DAT ou ser metabolizada pelas enzimas monoamina oxidase B (MAO-B) e catecol-O-metiltransferase (COMT) [123].

A levodopa é o fármaco de eleição para o tratamento das manifestações motoras da DP. Este composto é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e originar DA, repondo os seus níveis nos neurónios da SNpc. Contudo, apesar da sua eficácia amplamente reconhecida, a sua administração isolada está associada ao aparecimento de efeitos adversos sistémicos, como náuseas e hipotensão ortostática. Neste sentido, a levodopa é administrada com um composto inibidor da DDC (representado na figura pelo número 2), geralmente a carbidopa, com vista a impedir a sua metabolização periférica. Porém, a maior limitação da levodopa prende-se com o seu efeito “*wearing-off*”, que depreende um período de cessação do efeito estimulante antes do reforço de dose e se reflete numa menor capacidade de controlo sintomático. Este fenómeno está geralmente associado a estadios mais avançados da doença e a um uso prolongado do fármaco e culmina no aparecimento de flutuações motoras, discinesias de pico de dose e distonia [121,118].

Os fármacos inibidores da COMT (iCOMT), representados em 1., bloqueiam a metabolização periférica da levodopa. Constituem uma das estratégias utilizadas para reduzir as flutuações motoras associadas ao tratamento com a levodopa, para além de aumentarem o seu tempo de semivida [118]. Agonistas da dopamina, esquematizados em 4., são outra classe farmacológica capaz de atenuar os sintomas da DP, através de uma estimulação direta dos recetores de dopamina pós-sinápticos, no corpo estriado. Não proporcionam um alívio sintomático tão eficaz quanto a levodopa, contudo o risco de discinesia é consideravelmente menor [118]. Os inibidores da MAO-B (iMAO-B), representados em 3., inibem o metabolismo da dopamina, aumentando a sua concentração sináptica e a sua ação a nível central [121,118].

Tabela 4- Arsenal terapêutico, disponível em Portugal, para o tratamento da DP. Adaptado de [117].

Classe Farmacológica	Fármacos
Agonistas da dopamina	Ropinirol; Pramipexol; Rotigotina; Apomorfina
Inibidores da monoamina oxidase B (iMAO-B)	Rasagilina; Selegilina; Safinamida
Inibidores da catecol-o-metiltransferase (iCOMT)	Entacapona; Opicapona
Anticolinérgicos	Tri-hexifenidilo; Cloridrato de biperideno
Outros	Levodopa; Amantadina

Os fármacos anticolinérgicos também integram a lista de compostos utilizados na DP e são capazes de aliviar alguns sintomas motores, como tremores e rigidez [121,118]. A amantadina antagoniza os recetores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), com ação eficaz sobre a discinesia, além de aumentar a libertação e inibir a recaptação de DA da fenda sináptica [122,124].

A escolha do tratamento mais adequado ao perfil de cada doente deve contemplar a relação risco-benefício de cada fármaco, sendo usual a associação de diferentes classes terapêuticas com a finalidade de obter vantagens complementares, possibilitando a limitação da dose e, por inerência, a magnitude de efeitos adversos. Abordagens não farmacológicas, como fisioterapia e terapia da fala, são imprescindíveis, juntamente com a educação para a doença junto do doente e, se aplicável, do seu cuidador. Perante fenómenos “*wearing-off*” ou discinesia incapacitante, refratários à medicação, o tratamento cirúrgico através da estimulação cerebral profunda pode ser equacionado [121,122].

Tendo em conta este cenário, facilmente se depreende uma carência de estratégias terapêuticas direcionadas para a neuroproteção, capazes de modificar o curso da doença.

3. Canabinóides

Os canabinóides compreendem uma classe de compostos, naturais ou artificiais, cuja ação terapêutica resulta da ligação e ativação dos recetores canabinóides, que se encontram distribuídos pelo SNC e pelos tecidos periféricos [125]. Podem subdividir-se em três classes: fitocanabinóides (derivados das folhas, flores, caules e sementes da planta *Cannabis sativa*), endocanabinóides (produzidos a nível endógeno) e canabinóides sintéticos (obtidos por síntese) [125,126].

Embora a sua utilização não seja novidade, foi após a descoberta do Sistema Endocanabinóide que o interesse pelo seu potencial terapêutico, em diversas condições clínicas, eclodiu.

3.1. O Sistema Endocanabinóide

O Sistema Endocanabinóide (SE) é um sistema biológico composto por recetores canabinóides, pelos seus ligandos endógenos, os endocanabinóides, bem como pelas enzimas que catalisam o seu metabolismo [127,128]. As vias de sinalização envolvidas no SE são responsáveis pela modulação de várias funções fisiológicas e cognitivas, essencialmente através dos recetores canabinóides [127,129]. A recente descoberta deste sistema motivou a comunidade científica a apostar na investigação do seu potencial terapêutico em várias condições fisiopatológicas, o que tem apresentado resultados promissores [130,131].

3.1.1. Recetores Canabinóides

Os recetores canabinóides compreendem dois subtipos principais- o recetor canabinóide 1 (CB1) e o recetor canabinóide 2 (CB2). Ambos se acoplam às proteínas G, essencialmente às proteínas G inibitórias, pelo que a sua ativação se traduz na modulação de diversas vias, nomeadamente na inibição da adenilato ciclase e dos canais de cálcio dependentes da voltagem, bem como na estimulação de proteínas quinases ativadas por mitogénio (MAPK) [127,131].

Os recetores CB1 são particularmente abundantes no SNC, em regiões como o hipocampo, córtex cerebral, gânglios da base e cerebelo e são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos canabinóides. A sua presença é comum nos terminais sinápticos de uma ampla gama de neurónios, incluindo neurónios GABAérgicos, glutamatérgicos e serotoninérgicos, distribuição que reflete o seu papel ativo na modulação da neurotransmissão e no controlo da função motora e cognitiva. A sua ativação é capaz de interferir sobre domínios como a dor, a memória, o apetite, entre outros. Com menor expressão, estes recetores podem ser encontrados à periferia [125,127,132,133].

No que concerne aos recetores CB2, estes estão presentes essencialmente em células do sistema imunitário, nomeadamente nos macrófagos, linfócitos, microglia e astrócitos. Apesar do seu papel limitado no SNC, a ativação deste subtipo de recetor é sobejamente reconhecida pelo impacto na nocicepção e na neuroinflamação [125,126,128,133].

Importa ainda realçar a capacidade que estes recetores possuem de formar heterodímeros com vários recetores acoplados à proteína G, tais como recetores dopaminérgicos D2, recetores de adenosina e recetores opióides, o que amplia a sua capacidade de neuromodulação e o seu espectro de atuação em várias condições patológicas [133].

3.1.2. Endocanabinóides

Os endocanabinóides são sintetizados a partir de fosfolípidos membranares, geralmente como resposta a um aumento da concentração de cálcio intracelular. Atuam por ligação aos recetores CB1 e CB2, através de um processo de sinalização retrógrada, possuindo potencial para ativar vários recetores nucleares e canais iónicos [127,134].

Os endocanabinóides mais relevantes são o N-araquidonoiletanolamina/anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), sendo que este último possui níveis basais cerebrais superiores, o que leva a crer que se trata do ligante endógeno primário dos recetores canabinóides [133,134]. O AEA atua, com elevada afinidade, como agonista parcial do recetor CB1, ao passo que o 2-AG é agonista total de ambos os recetores canabinóides, com uma afinidade moderada a baixa [133]. Ambos os endocanabinóides interagem com outros recetores, nomeadamente com o recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) e com o recetor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) [135].

Indivíduos com DP apresentam atividade aumentada dos endocanabinóides nos gânglios da base, com aumento da estimulação CB1. Além disso, apresentam também níveis mais elevados de endocanabinóides no líquido cefalorraquidiano, o que sugere que este se trata de um mecanismo compensatório da depleção de DA, revertido pelo tratamento com levodopa [137].

Com vista a uma maior elucidação acerca dos mecanismos envolvidos no funcionamento do SE, a Figura 5 ilustra as etapas respeitantes à síntese, transporte e degradação dos endocanabinóides AEA e 2-AG e as respetivas interações com os recetores CB1 e CB2, nos tecidos alvo.

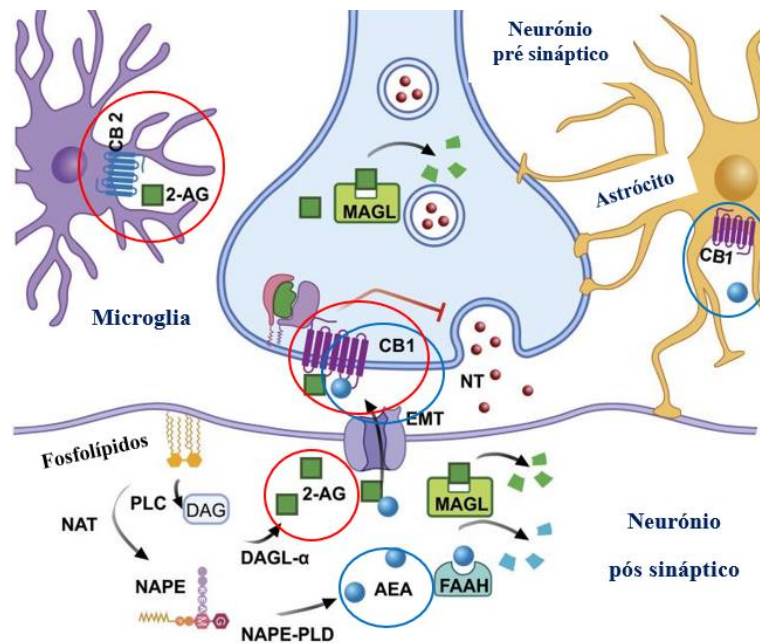


Figura 5- Representação esquemática do funcionamento do Sistema Endocanabinóide. Adaptado de [134]. 2-AG: 2-araquidonil glicerol; AEA: N-araquidonoil etanolamina; CB1: recetor canabinóide 1; CB2: recetor canabinóide 2; MAGL: monoacilglicerol lipase; FAAH: *Fatty acid amid hydrolase*; NT: neurotransmissor; EMT: transportador membranar de endocanabinóides; PLC: fosfolipase C; NAT: N-acetiltransferase; NAPE: N-acilfosfatidiletanolamina; NAPE-PLD: N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase D; DAG: diacilglicerol; DAGL- α : diacilglicerol lipase.

Através da análise da figura 5, é possível concluir que os endocanabinóides visados possuem mecanismos distintos na base da sua ação. A síntese do AEA envolve a hidrólise de um precursor fosfolipídico e a intervenção das enzimas NAT e NAPE-PDL. Posteriormente, por ação do transportador membranar EMT, o endocanabinóide abandona o citoplasma do neurónio e passa para a fenda sináptica, onde interage com os recetores canabinóides. Tal como é visível, nas regiões assinaladas a azul, o AEA interage somente com os recetores CB1, presentes nos terminais pré-sinápticos e nos astrócitos e é degradado pela *Fatty acid amid hydrolase* (FAAH) [134,136]. Por sua vez, as etapas que compreendem a ativação da PLC em DAG, com posterior intervenção da enzima DAGL- α , estão na origem do endocanabinóide 2-AG, que é posteriormente degradado em ácido araquidónico e glicerol, pela enzima monoacilglicerol lipase (MAGL). O 2-AG é transportado para a fenda sináptica pelo EMT, porém, de forma distinta da AEA, interage com ambos os recetores canabinóides, presentes nos neurónios pré sinápticos e na microglia [133,134].

Uma particularidade que distingue o funcionamento do sistema endocanabinóide dos demais é a presença de uma sinalização retrógrada. Contrariamente ao que se verifica para a maioria dos neurotransmissores, os endocanabinóides são sintetizados e libertados a partir de neurónios pós-sinápticos, em resposta a um aumento da concentração intracelular de cálcio e são, posteriormente, deslocados de forma retrógrada, em direção aos terminais pré sinápticos, onde se encontram os recetores CB1. A ativação destes recetores traduz-se na supressão da transmissão sináptica, através do bloqueio do influxo de cálcio e da inibição da enzima adenilato ciclase [133].

3.2. A Planta Canábis e os Fitocanabinóides

A planta canábis, amplamente distribuída por todo o mundo, é reconhecida pelo seu uso ilícito e propriedades psicoativas, mas também pelos seus vastos benefícios terapêuticos. Subdivide-se em três subespécies principais: *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis sativa*, sendo que esta última representa a forma predominante e mais explorada na sociedade ocidental [134,138].

A constituição da canábis engloba mais de 400 compostos químicos, de entre os quais, uma fração considerável diz respeito aos fitocanabinóides. Neste âmbito, figuram com maior destaque o canabidiol (CBD), o principal fitocanabinóide não psicoativo da planta, e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), o composto psicoativo predominante. Estes constituintes, embora possam atuar de forma semelhante em alguns domínios, possuem efeitos maioritariamente contrastantes. As respetivas estruturas químicas encontram-se representadas na Figura 6 [138,139].

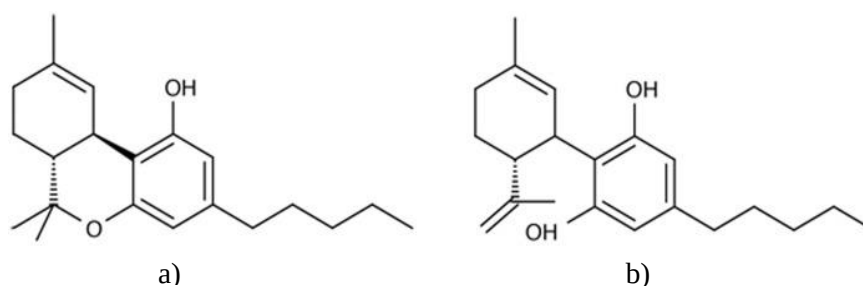


Figura 6- Estruturas químicas do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (a) e do canabidiol (b). Adaptado de [138].

No que respeita ao seu mecanismo de atuação, o THC é agonista parcial dos recetores CB1 e CB2 e é o fitocanabinóide responsável pelos efeitos psicoativos da canábis, via CB1 [138]. Paralelamente, é capaz de interagir com outros alvos, possuindo um papel ativo na modulação da resposta imune e na regulação da transmissão glutamatérgica [132,140,141].

Por sua vez, o CBD é desprovido de propriedades psicoativas e possui baixa afinidade pelos recetores canabinóides [142]. Atua como modulador alostérico negativo de CB1 e CB2 e, desta forma, antagoniza alguns dos efeitos produzidos pelo THC. Assim, perante a administração concomitante dos dois compostos, o CBD é capaz de diminuir a incidência de efeitos colaterais, nomeadamente de efeitos psicomiméticos e, simultaneamente, é capaz de potenciar outras vertentes de ação do THC e ampliar a sua janela terapêutica [134,143]. De forma complementar, o CBD bloqueia a recaptação e a degradação de AEA, conduzindo a um aumento dos níveis deste endocanabinóide e, conseqüentemente, à superestimulação do recetor CB1 [131,134]. Este fitocanabinóide é amplamente reconhecido pelas suas propriedades ansiolíticas, antipsicóticas, antioxidantes e anti-inflamatórias [134,138,142,144].

Apesar dos benefícios evidentes, a utilização de fitocanabinóides continua condicionada pelo seu perfil de segurança e pelas propriedades psicoativas do THC [132].

3.3. Canabinóides Sintéticos

A compreensão do funcionamento do SE conduziu ao desenvolvimento de compostos, capazes de atuar sobre os seus constituintes e modular diferentes funções fisiológicas. Os canabinóides sintéticos são agonistas totais dos recetores CB1 e CB2 e a sua elevada afinidade de ligação traduz-se numa eficácia mais pronunciada, mas também em efeitos psicoativos mais severos, comparativamente com o THC. Não possuem CBD na sua composição, pelo que a sua utilização recreativa constitui uma ameaça [143,144]. A grande diversidade de estruturas químicas que caracteriza estes compostos garante diferentes graus de ligação aos recetores canabinóides. Neste sentido, foram desenvolvidos canabinóides sintéticos agonistas CB1/CB2 (JWH-018, HU-210), agonistas CB2 seletivos (HU-308, JWH-151), antagonistas CB1/CB2 (AM-251) e agonistas inversos (rimonabant), para além de análogos do THC (dronabinol e nabilona) [131,143].

Os benefícios terapêuticos dos canabinóides sintéticos em determinadas condições, como distúrbios alimentares e doenças motoras, são incontestáveis, porém o seu perfil de toxicidade constitui o principal entrave a uma utilização mais ampla destes compostos [131].

3.4. Regulamentação em Portugal

A Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, regulamentada pelo Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro, estabeleceu, em Portugal, “o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábida para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia.” [145]. A prescrição, para fins medicinais, de medicamentos ou preparações à base de canábida, preconiza a ocorrência de problemas de eficácia ou segurança dos medicamentos autorizados no tratamento convencional. A sua dispensa é realizada na farmácia, mediante a apresentação de uma receita médica especial [146]. As indicações terapêuticas abrangidas por esta prescrição encontram-se discriminadas pelo INFARMED e podem ser consultadas na Tabela 5 [145].

Tabela 5- Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta canábida. Retirado de [145].

Lista das indicações terapêuticas consideradas apropriadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábida
Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula;
Náuseas, vômitos (resultante da quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e medicação para hepatite C);
Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, como por exemplo na dor neuropática causada por lesão de um nervo, dor do membro fantasma, nevralgia do trigémio ou após herpes zoster);
Síndrome de Gilles de la Tourette;
Epilepsia e tratamento de transtornos convulsivos graves na infância, tais como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut;
Glaucoma resistente à terapêutica.

Independentemente da DP não constar ainda nesta lista, a robustez da recente evidência científica e a situação regulamentar atual observada noutros países levam a crer que a aplicabilidade da canábis medicinal nesta patologia poderá assumir-se como uma realidade em breve [147].

No âmbito da canábis medicinal, encontram-se, atualmente, aprovados em Portugal dois medicamentos: Sativex®, um spray direcionado ao tratamento da espasticidade em doentes com esclerose múltipla e ao alívio da dor oncológica, em associação com opióides; Tilray Flor seca THC 18®, uma substância para inalação, com um amplo espectro de ação, utilizada como antiemética, analgésica e estimulante do apetite [148,149].

4. Ação Terapêutica dos Canabinóides na Doença de Parkinson

A etiologia complexa e multifatorial da DP carece de estratégias terapêuticas que visem, simultaneamente, múltiplos substratos. É neste enquadramento que os canabinóides se coadunam, como compostos capazes de interagir com diferentes componentes do SE, mas também com outros sistemas independentes, intimamente relacionados com a sobrevivência neuronal. De forma complementar à ação neuroprotetora, baseada numa atividade anti-inflamatória e antioxidante, os canabinóides assumem igualmente um papel determinante no alívio dos sintomas motores e no controlo de algumas manifestações não motoras.

4.1. Neuroproteção

Os neurónios dopaminérgicos que constituem a SNpc são escassos em defesas antioxidantes, além de possuírem níveis elevados de alguns constituintes pro-oxidantes, como ferro e neuromelanina, o que torna esta região especialmente vulnerável ao dano oxidativo. Por este motivo, um dos principais objetivos terapêuticos na DP deverá passar pela neuroproteção [134].

Os canabinóides são compostos com ação anti-inflamatória e antioxidante, assumindo um importante efeito neuroprotetor, mediado por diferentes vias. O CBD e os endocanabinóides, numa ação conjunta, ativam os recetores TRPV1 e despoletam uma panóplia de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios [151]. Num estudo realizado com modelos animais, tratados com 6-hidroxidopamina, a utilização de CBD despoletou uma redução do *stress* oxidativo e da neurodegeneração dopaminérgica a nível estriatal, para além de aumentar a expressão da enzima antioxidante cobre-zinco superóxido dismutase (SOD1), uma enzima chave na defesa contra o *stress* oxidativo. Estes resultados atribuem ao CBD uma marcada função antioxidante, capaz de modificar o curso da doença, na medida em que as espécies reativas de oxigénio são responsáveis por danificar as células neuronais e originar lesões, que culminam, geralmente, em apoptose celular e morte neuronal [150,151,152]. De forma suplementar, a ação anti-inflamatória do CBD é mediada pela ativação do *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) e do recetor adenosina 2A,

o que se traduz na redução da expressão de citocinas pro-inflamatórias. A capacidade de ativação de 5-HT_{1A} e de reparação dos danos mitocondriais, também contribuem para a sua ação neuroprotetora. A administração prolongada deste fitocanabinóide foi eficaz na estimulação da neurogênese do hipocampo e na prevenção do dano oxidativo e da neurotoxicidade induzida por THC [129,141].

Em condições de neuroinflamação, os recetores CB2 encontram-se sobreexpressos nos astrócitos e na microglia. Vários estudos associam a ativação dos recetores CB2 com a limitação da resposta inflamatória secundária à ativação da microglia [134,153]. Agonistas CB2, como os canabinóides sintéticos JWH-015 e BML-190, demonstraram ser capazes de atenuar a degeneração dos neurónios dopaminérgicos na SNpc e corpo estriado, bem como a libertação de citocinas pro-inflamatórias [150].

Agonistas CB1 revelaram-se eficazes no bloqueio da excitotoxicidade induzida por vários estímulos, através da diminuição do influxo de cálcio e do bloqueio da sua libertação das reservas intracelulares, contribuindo para a sobrevivência neuronal [133,150,152].

4.2.Sintomas Motores

O défice de DA está diretamente associado a alterações morfológicas nos gânglios basais e modificações nas vias de sinalização neuronal. O recetor CB1 tem vindo a ser o mais implicado no controlo da atividade neuronal dopaminérgica da via nigroestriatal, por interferência com outras populações de neurónios, nomeadamente glutamatérgicos e GABAérgicos, bem como pela formação de heterodímeros com os recetores D2, o que sugere uma intercomunicação entre sistemas [134,152].

A ativação de recetores TRPV-1 no corpo estriado aumenta a libertação de glutamato, o que é fundamental no controlo dos sintomas motores resultantes de disfunções nesta região [152].

Um estudo realizado com um modelo da doença, induzida por 6-hidroxidopamina, evidenciou que a utilização diária de THC e CBD, durante duas semanas, foi eficaz a reverter o défice de DA e de tirosina hidroxilase, presentes no corpo estriado dos doentes [153].

Tal como referido anteriormente, a eficácia da levodopa encontra-se condicionada pelo aparecimento de discinesia, caracterizada por movimentos involuntários incapacitantes [134,152]. Visto que este fármaco é metabolizado nos neurónios serotoninérgicos e considerando que o CBD é agonista 5-HT_{1A}, este fitocanabinóide é eficaz na redução da discinesia. Ainda neste âmbito, a nabilona, um análogo do THC, agonista dos recetores CB1 e CB2, demonstrou eficácia na redução desta condição, por interferência na transmissão GABAérgica [134]. Agonistas CB1 detêm também uma ação antidiscinética, por bloqueio da superestimulação dopaminérgica a nível corticoestriatal e repressão da libertação glutamatérgica [150,154]. Porém, os antagonistas CB1 também são eficazes, pelo que o resultado da modulação deste recetor está dependente da gravidade do quadro clínico, que dita a sua localização preferencial, se nos terminais glutamatérgicos ou GABAérgicos [136,137,153]. A inibição da FAAH reduz a discinesia, mas somente perante a administração concomitante de um

antagonista TRPV1. Inibidores da FAAH, como o URB597, são responsáveis por inibir a morte neuronal dopaminérgica e proporcionar benefícios motores, via CB1 [136,152,153].

Com a finalidade de aferir quanto ao impacto do GPR55 no controlo motor, foi realizado um estudo com ratos, tratados durante cinco semanas com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), uma toxina responsável por induzir dano motor e défice dopaminérgico cerebral. Os resultados demonstraram que as principais características da DP, induzidas pelo MPTP, foram revertidas com a utilização de um isómero de CBD, por agonismo do GPR55, o que sugere a existência de um papel modulador deste recetor na sintomatologia motora da DP [150,151].

A inibição dos recetores CB1 promoveu efeitos antiparkinsonianos em ratos com graves lesões na substância negra, correspondentes a uma perda celular superior a 95%, contudo, o mesmo não se verificou para os animais que apresentavam danos menores. Esta disparidade poderá ser devida ao equilíbrio entre os efeitos estimulatório e inibitório mediados por CB1, na substância negra e no corpo estriado, respetivamente [152]. Num outro estudo, antagonistas CB1, como rimonabant e MSX-3, demonstraram eficácia na redução da hipocinesia, em doses reduzidas e perante danos extremos [137,155]. Desta forma, perante lesões mais aparentes, estadios mais avançados da doença ou refratariedade ao tratamento, o antagonismo CB1 constitui uma estratégia válida [152].

Um estudo observacional demonstrou que a canábis fumada foi capaz de proporcionar um alívio do tremor, rigidez e bradicinesia, em indivíduos com parkinsonismo [152].

4.3. Sintomas Não Motores

Um inquérito realizado com 1064 indivíduos com DP, que recorreram ao consumo de canábis para o controlo das suas manifestações não motoras, revelou uma redução nos domínios da “ansiedade (45,5%), dor (44%) e distúrbios de sono (44%)” [156].

Diversos estudos evidenciam a eficácia da nabilona nos distúrbios de sono e de humor, bem como no alívio da dor, por modulação de várias vias de sinalização neuronal [150].

O CBD possui efeitos ansiolíticos e antidepressivos comprovados, por ativação dos recetores 5-HT_{1A}. O seu papel na regulação do ciclo sono-vigília foi demonstrado num ensaio clínico, onde indivíduos com DP utilizaram este fitocanabinóide e obtiveram uma redução imediata da frequência de distúrbios comportamentais do sono [150]. De forma complementar, o seu efeito ansiolítico foi evidenciado em 24 doentes, que consumiram 300mg, em administração única [157].

4.4. Limitações

Apesar dos resultados encorajadores apresentados, a escassez de ensaios pré-clínicos e clínicos, realizados em humanos com DP, dificulta a obtenção de dados relativos ao perfil de segurança da canábis medicinal e ao seu potencial risco de dependência, a longo prazo [134,137].

A utilização de canabinóides está inevitavelmente associada a efeitos adversos, sendo que os sintomas psicóticos e as alterações cardiovasculares constituem o maior foco de preocupação [141,154]. Diversos estudos correlacionam o consumo de canábis com o risco de desenvolvimento de um transtorno psicótico, de forma dependente da dose [138].

A principal limitação prende-se, contudo, com a sua utilização recreativa, na medida em que os consumidores se expõem a estes compostos, sem qualquer tipo de controlo posológico ou monitorização clínica, sob risco de numerosas interações medicamentosas, nomeadamente com fármacos imunossuppressores, antiepiléticos, varfarina e metadona [156].

5. Considerações Finais

A Doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo, cuja prevalência tem vindo a aumentar, de forma considerável, nos últimos anos. O tratamento atualmente em vigor visa apenas um controlo sintomático, pelo que urge a necessidade de mudança de paradigma e o desenvolvimento de alternativas terapêuticas capazes de colmatar esta carência e de modificar o curso da doença.

O papel determinante do Sistema Endocanabinóide na regulação de múltiplas funções fisiopatológicas faz deste sistema e dos seus constituintes alvos terapêuticos promissores. A evidência científica, até ao presente momento, é bastante alusiva aos benefícios terapêuticos dos canabinóides na DP, realçando sobretudo a sua ação neuroprotetora e o potencial modificador da doença. Destaca-se a ação dos agonistas dos recetores CB2, na neuroproteção e na modulação da resposta inflamatória. Também os antagonistas dos recetores CB1 possuem uma ação determinante no controlo da sintomatologia motora, em estadios mais avançados da doença ou em situação de refratariedade ao tratamento com levodopa. Salientam-se, por fim, os incontestáveis benefícios terapêuticos do CBD, um composto multifacetado, capaz de atuar numa ampla gama de alvos moleculares, conforme evidenciado em estudos *in vivo* e *in vitro*.

O grande desafio inerente à canábis medicinal, prende-se sobretudo com a dificuldade em equilibrar os benefícios terapêuticos com os efeitos adversos, aliado ao estigma social em torno da sua utilização. Assim, é da maior relevância o investimento nesta área de atuação, através de estudos clínicos, a longo prazo, de eficácia e segurança dos canabinóides, com posterior uniformização das recomendações relativas ao regime de doses, à frequência e à via de administração.

Posto isto, é fundamental que o Farmacêutico se mostre recetivo à inovação terapêutica e esteja familiarizado com o perfil farmacológico e com a versatilidade dos efeitos fisiológicos inerentes aos canabinóides, para que possa combater a iliteracia junto da população e desmistificar alguns dos preconceitos que continuam a contribuir para a estagnação desta oportunidade de intervenção terapêutica.

Conclusão global

O estágio curricular realizado, em ambas as vertentes, proporcionou-me uma visão prática da profissão farmacêutica e constituiu uma experiência ímpar no meu percurso académico, que me permitiu aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do ciclo de estudos.

O período de estágio, dividido entre a Farmácia Barreira e o Centro Hospitalar Universitário de Santo António, foi ilustrativo da polivalência do Farmacêutico, um profissional que prioriza o rigor do conhecimento técnico-científico em qualquer que seja a área de atuação, mas, acima de tudo, que acompanha de forma próxima a comunidade, procurando prestar cuidados de saúde centrados no doente. A experiência vivida nestes dois locais contribuiu, em muito, para a minha construção pessoal e muniu-me de valores e ferramentas que pretendo perpetuar no exercício da minha profissão.

A escolha dos temas aqui apresentados foi encarada por mim como um desafio, ao qual me propus na tentativa de encontrar respostas para dois tópicos atuais e um tanto quanto controversos, um pouco à semelhança do que se verifica na realidade profissional. Numa área pautada por persistentes avanços e pela mudança, é exigido da nossa parte uma aprendizagem constante e uma procura ativa por respostas aos mais diversos problemas.

O íntimo conhecimento do circuito do medicamento hospitalar, o aperfeiçoamento de competências de comunicação interpessoal, a promoção da literacia em saúde, o aconselhamento farmacêutico e o seguimento farmacoterapêutico foram algumas das competências que adquiri nesta fase. Contudo, devo realçar que a consciencialização da relação de confiança e proximidade construída com a população constituiu o ponto mais marcante desta trajetória. A par com este que é um grande privilégio, acresce a responsabilidade de corresponder às expectativas da comunidade, que espera de nós muito mais do que a simples dispensa de medicamentos, espera encontrar uma fonte de informação fidedigna, um atendimento personalizado de acordo com as suas necessidades individuais, esclarecimentos relativos a uma utilização eficaz e segura dos seus regimes terapêuticos, bem como soluções que impactem a sua qualidade de vida e bem-estar.

É na conexão humana, na partilha de vulnerabilidade e empatia que os cuidados farmacêuticos assentam e é com este compromisso bem presente que abraço a etapa que se segue, com a firme certeza de que procurarei estar à altura desta tão nobre missão, que é ser Farmacêutica.

Bibliografia

- [1]: Portaria n.º 256/81, de 10 de março, revogado tacitamente pelo Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Serviço de Turnos. Gabinete Jurídico e Contencioso. Diário da República, Artigos nº 1, 2 e 3. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/030_Port_256_81.pdf (acedido a 24/02/2023).
- [2]: World Health Organization. (2012). Health risks and precautions: general considerations. In World Health Organization (Ed.), *International travel and health: situation as on 1 January 2012* (pp. 1-13). Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75329>.
- [3]: Brown, A. (2023). Motion Sickness. Disponível em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/air-land-sea/motion-sickness> (acedido a 22/03/2023).
- [4]: Leung, A. K., & Hon, K. L. (2019). Motion sickness: an overview. *Drugs in context*, 8, 2019-9-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-9-4>.
- [5]: Koch, A., Cascorbi, I., Westhofen, M., Dafotakis, M., Klapa, S., & Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2018). The Neurophysiology and Treatment of Motion Sickness. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(41), 687–696. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0687>.
- [6]: Medscape. Dimenhydrinate. Disponível em <http://reference.medscape.com/drug/dramamine-dimenhydrinate-342045#10> (acedido a 26/03/2023).
- [7]: Fitfortravel. Deep Vein Thrombosis. Disponível em <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/general-travel-health-advice/deep-vein-thrombosis> (acedido a 26/03/2023).
- [8]: World Health Organization. (2012). Mode of travel: health considerations. In World Health Organization (Ed.), *International travel and health: situation as on 1 January 2012* (pp. 14-31). Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75329>.
- [9]: Connor, B. (2023). Travelers' Diarrhea. Disponível em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea> (acedido a 26/03/2023).
- [10]: Regnard, C., Twycross, R., Mihalyo, M., & Wilcock, A. (2011). Loperamide. *Journal of pain and symptom management*, 42(2), 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.06.001>.
- [11]: Hackett, P., Shlim, D. (2023). High Elevation Travel & Altitude Illness. Disponível em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/environmental-hazards-risks/high-elevation-travel-and-altitude-illness> (acedido a 26/03/2023).
- [12]: Fitfortravel. Mosquito Bite Avoidance. Disponível em <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/general-travel-health-advice/mosquito-bite-avoidance#Risks> (acedido a 26/03/2023).
- [13]: NICE. (2020). *Insect bites and stings: antimicrobial prescribing*. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng182> (acedido a 28/03/2023).
- [14]: World Health Organization. (2019). Vaccine-preventable diseases and vaccines (2019 update). In World Health Organization (Ed.), *International travel and health* (pp. 2-6). Disponível em https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/travel-advice/ith-travel-chapter-6-vaccines_cc218697-75d2-4032-b5b7-92e0fa171474.pdf?sfvrsn=285473b4_4.

- [15]: Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Pack Smart. Disponível em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/pack-smart> (acedido a 28/03/2023).
- [16]: World Health Organization. (2023). Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive world wide problem. Disponível em <https://www.who.int/news/item/01-07-2023-failure-to-take-prescribed-medicine-for-chronic-diseases-is-a-massive-world-wide-problem> (acedido a 02/04/2023).
- [17]: Portaria nº 97/2018 de 9 de abril. Diário da República, 1ª série. 2018; Nº 69. Disponível em <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf> (acedido a 23/04/2023).
- [18]: Ordem dos Farmacêuticos. (2018). Norma Geral de Preparação Individualizada da Medicação Nº 30-NGE-00-010-02, Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (acedido a 21/04/2023).
- [19]: Ti-Medi. (2023). PIM Semiautomática. Disponível em <https://ti-medi.com/pt-pt/robos-pim/pim-semiautomatica/> (acedido a 04/07/2023).
- [20]: Guerreiro, I., Fernandes, J. (2020). *Serviço de Preparação Individualizada da Medicação - Guia Prático*. Infosaúde, Inovação e Formação em Saúde.
- [21]: Talaulikar V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 81, 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003>.
- [22]: Fatela, A., Neves, A. R., Couto, D., Arteiro, D., Águas, F., Geraldês, F., Ramilo, I., Carvalho, M. J., Caramelo, O., Gonçalves, S., Ramos, V. (2021). Tratamentos não hormonais. In Ad Médic (Ed.), *Consenso Nacional sobre Menopausa* (pp. 11-20). Disponível em <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf> (acedido a 21/07/2023).
- [23]: INFAC. (2022). Manejo de los síntomas de la menopausia. *Información Farmacoterapéutica*, 30(8), 76-88. Disponível em https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_8_menopausia_es.pdf (acedido a 27/07/2023).
- [24]: Biglia, N., Bounous, V. E., De Seta, F., Lello, S., Nappi, R. E., & Paoletti, A. M. (2019). Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience*, 13, 909. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.909>.
- [25]: Molla, M. D., Hidalgo-Mora, J. J., & Soteras, M. G. (2011). Phytotherapy as alternative to hormone replacement therapy. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 3(1), 191–204. <https://doi.org/10.2741/s144>.
- [26]: De Franciscis, P., Colacurci, N., Riemma, G., Conte, A., Pittana, E., Guida, M., & Schiattarella, A. (2019). A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 544. <https://doi.org/10.3390/medicina55090544>.
- [27]: DrugBank Online. (2023). Estradiol. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00783> (acedido a 21/07/2023).
- [28]: DrugBank Online. (2021). Genistein. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01645> (acedido a 21/07/2023).
- [29]: DrugBank Online. (2020). Dadzein. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13182> (acedido a 21/07/2023).

- [30]: Djapardy, V., & Panay, N. (2022). Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 81, 45–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012>.
- [31]: Fatela, A., Neves, A. R., Couto, D., Arteiro, D., Águas, F., Geraldes, F., Ramilo, I., Carvalho, M. J., Caramelo, O., Gonçalves, S., Ramos, V. (2021). Tratamentos não hormonais. In Ad Médic (Ed.), *Consenso Nacional sobre Menopausa* (pp. 67-86). Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf> (acedido a 21/07/2023).
- [32]: Bolton, J. L., Dunlap, T. L., Hajirahimkhan, A., Mbachu, O., Chen, S. N., Chadwick, L., Nikolic, D., van Breemen, R. B., Pauli, G. F., & Dietz, B. M. (2019). The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chemical research in toxicology*, 32(2), 222–233. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00345>.
- [33]: Masullo, M., Montoro, P., Mari, A., Pizza, C., & Piacente, S. (2015). Medicinal plants in the treatment of women's disorders: Analytical strategies to assure quality, safety and efficacy. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 113, 189–211. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.020>.
- [34]: Naseri, R., Farnia, V., Yazdchi, K., Alikhani, M., Basanj, B., & Salemi, S. (2019). Comparison of Vitex agnus-castus Extracts with Placebo in Reducing Menopausal Symptoms: A Randomized Double-Blind Study. *Korean journal of family medicine*, 40(6), 362–367. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0067>.
- [35]: Mendes, C., Fonseca, A. M. D., Alves, M. S., Bayer, L. H. C. M., Veiga, E. C. A., Sorpreso, I. C. E., Baracat, E. C., & Soares Júnior, J. M. (2022). Narrative review of Vitex agnus-castus in symptoms in Gynecology. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 68(5), 716–719. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220174>.
- [36]: Ko, S. H., & Kim, H. S. (2020). Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*, 12(1), 202. <https://doi.org/10.3390/nu12010202>.
- [37]: Milart, P., Woźniakowska, E., & Wrona, W. (2018). Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 17(4), 175–179. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.81742>.
- [38]: Tandon, V. R., Sharma, S., Mahajan, A., Mahajan, A., & Tandon, A. (2022). Menopause and Sleep Disorders. *Journal of mid-life health*, 13(1), 26–33. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_18_22.
- [39]: Centro Hospitalar Universitário de Santo António. (2023). Apresentação. Disponível em <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao> (acedido a 21/05/2023).
- [40]: Centro Hospitalar Universitário de Santo António. (2023). Organograma. Disponível em https://www.chporto.pt/documentos/Instituicao/Organograma_CHUdSA.pdf (acedido a 21/05/2023).
- [41]: Infarmed. (2020). *Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento Em Meio Hospitalar: DCI – Teduglutido* (Relatório nº 5468533). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+do+Revestivo+%28Teduglutido%29+2019/ceea6e15-9382-d298-d175-a9ecb44cdd4d>.
- [42]: Infarmed. (2020). *Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento Em Meio Hospitalar: DCI – Teduglutido* (Relatório nº 5721212). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+>

[financiamento+p%C3%BAblico+de+Revestive+%28teduglutido%29+2020/0e6ab43d-74f4-cc3e-616b-42393f18a2f3](#).

[43]: World Health Organization. (2023). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: DA96.04 Short bowel syndrome. Disponível em <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F780637678> (acedido a 22/05/2023).

[44]: Goulet, O., Abi Nader, E., Pigneur, B., & Lambe, C. (2019). Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 22(4), 303-329. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.4.303>.

[45]: Gigola, F., Cianci, M. C., Ciocchi, R., Ranucci, M. C., Del Riccio, M., Coletta, R., & Morabito, A. (2022). Use of Teduglutide in Children With Intestinal Failure: A Systematic Review. *Frontiers in nutrition*, 9, 866518. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.866518>.

[46]: Iyer, K., DiBaise, J. K., & Rubio-Tapia, A. (2022). AGA Clinical Practice Update on Management of Short Bowel Syndrome: Expert Review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 20(10), 2185–2194.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.032>.

[47]: European Medicines Agency. (2012). Resumo das Características do Medicamento (Anexo I). In *Revestive: teduglutido* [Internet]. Ireland: EMA, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revestive-epar-product-information_pt.pdf.

[48]: McKeage K. (2015). Teduglutide: a guide to its use in short bowel syndrome. *Clinical drug investigation*, 35(5), 335–340. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0286-6>.

[49]: News Powered by Cision. (2019). INFARMED APROVA REVESTIVE® (TEDUGLUTIDO) PARA USO NO SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE A DOENTES COM SÍNDROME DO INTESTINO CURTO. Disponível em <https://news.cision.com/pt/takeda-portugal/r/infarmed-aprova-revestive---teduglutido--para-uso-no-servico-nacional-de-saude-a-doentes-com-sindrom,c637080480030000000> (acedido a 23/05/2023).

[50]: Bioletto, F., D'Eusebio, C., Merlo, F. D., Aimasso, U., Ossola, M., Pellegrini, M., Ponzo, V., Chiarotto, A., De Francesco, A., Ghigo, E., & Bo, S. (2022). Efficacy of Teduglutide for Parenteral Support Reduction in Patients with Short Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(4), 796. <https://doi.org/10.3390/nu14040796>.

[51]: Liebrechts, R., Kopsky, D. J., & Hesselink, J. M. (2011). Topical amitriptyline in post-traumatic neuropathic pain. *Journal of pain and symptom management*, 41(4), e6–e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.01.003>.

[52]: Shakshuki, A., Yeung, P., & Agu, R. U. (2020). Compounded Topical Amitriptyline for Neuropathic Pain: In Vitro Release from Compounding Bases and Potential Correlation with Clinical Efficacy. *The Canadian journal of hospital pharmacy*, 73(2), 133–140.

[53]: DrugBank Online. (2023). Amitriptyline. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321> (acedido a 19 de junho de 2023).

[54]: Roman, R., Cohen, E. M., Christy, M. E., & Hagerman, W. B. (1979). Stability of amitriptyline hydrochloride in a commercial aqueous solution. *Journal of pharmaceutical sciences*, 68(10), 1329–1330. <https://doi.org/10.1002/jps.2600681039>.

[55]: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition. 2006.

- [56]: Barbosa CM. Formulário Galénico Português – 1ª Adenda. 2005.
- [57]: Kung, C. P., Sil, B. C., Zhang, Y., Hadgraft, J., Lane, M. E., Patel, B., & McCulloch, R. (2022). Dermal delivery of amitriptyline for topical analgesia. *Drug delivery and translational research*, 12(4), 805–815. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00982-x>.
- [58]: Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a (acedido a 18/06/2023).
- [59]: Merck. Ficha de Informação de Segurança de Produto Químico, 2023. Disponível em <https://www.sigmaaldrich.com/PT/pt/sds/sial/bp016> (acedido a 21/06/2023).
- [60]: Generis Farmacêutica, S.A. ADT 10 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-06-2022 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.
- [61]: USP Compounding Standards and Beyond-Use Dates (BUDs). 2019.
- [62]: Farooqi, S., Raj, S., Koyfman, A., & Long, B. (2023). High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm. *The American journal of emergency medicine*, 69, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.035>.
- [63]: Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid Storm: An Updated Review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2015;30(3):131-140. doi:10.1177/0885066613498053.
- [64]: Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburi, T., Tsuboi, K., Kanamoto, N., Otani, H., Furukawa, Y., Teramukai, S., & Akamizu, T. (2016). 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocrine journal*, 63(12), 1025–1064. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0336>.
- [65]: Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
- [66]: Suwansaksri, N., Preechasuk, L., & Kunavisarut, T. (2018). Nonthionamide Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism: From Present to Future. *International journal of endocrinology*, 2018, 5794054. <https://doi.org/10.1155/2018/5794054>.
- [67]: CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. (2023). Quantalan 4000 mg pó para suspensão oral: resumo das características do medicamento (aprovado em 19-03-2023 pelo INFARMED). Alemanha: CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.
- [68]: Riaz, S., & John, S. (2023). Cholestyramine Resin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [69]: De Groot, L. J., Bartalena, L., & Feingold, K. R. (2022). Thyroid Storm. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDTText.com, Inc.
- [70]: Ha, J., Jo, K., Kang, B., Kim, M. H., & Lim, D. J. (2016). Cholestyramine Use for Rapid Reversion to Euthyroid States in Patients with Thyrotoxicosis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 31(3), 476–479. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.476>.
- [71]: Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico - INFARMED. (2015) Medicamentos para a Hiperatividade com Défice de Atenção.

- [72]: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. (2019). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/364129> (acedido a 03/07/2023).
- [73]: Elmaghraby, R., Garayalde, S. (2022). What is ADHD? Disponível em <https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd> (acedido a 05/07/2023).
- [74]: Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., Atwoli, L., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>.
- [75]: Attention Deficit Disorder Association (s.d.). ADHD Facts. Disponível em <https://add.org/adhd-facts/> (acedido a 06/07/2023).
- [76]: Soreff, S. (2022). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/289350-overview?form=fpf&rcode=msp&st=fpf&socialSite=google&icd=login_success_gg_match_fpf&isSocialFTC=true#a5 (acedido a 05/07/2023).
- [77]: Sharma, A., & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Annals of pharmacotherapy*, 48(2), 209–225. <https://doi.org/10.1177/1060028013510699>.
- [78]: Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>.
- [79]: Oliveira, L., Medeiros, M., & Serrano, A. (2017). PHDA: Afinal, qual a sua origem? Uma revisão dos fatores etiológicos. *Revista Portuguesa De Pedagogia*, (51-1), 43-61. https://doi.org/10.14195/1647-8614_51-1_3.
- [80]: Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., Gudmundsson, O. O., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 51(1), 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.
- [81]: Quintero, J., Gutiérrez-Casares, J. R., & Álamo, C. (2022). Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurology and therapy*, 11(4), 1489–1517. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>.
- [82]: *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management*. (2019). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- [83]: American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)* (59-61). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- [84]: National Health Service. (2021). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Disponível em <https://www.nhs.uk/conditions/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd/symptoms/> (acedido a 12/07/2023).

- [85]: Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., Evans, S. W., Flinn, S. K., Froehlich, T., Frost, J., Holbrook, K. R., Lehmann, C. U., Lessin, H. R., Okechukwu K., Pierce, K. L., Winner, J. D., Zurhellen, W., AAP SUBCOMMITTEE ON CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER. (2019). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 144(4). Disponível em <https://publications.aap.org/pediatrics/article/144/4/e20192528/81590/Clinical-Practice-Guideline-for-the-Diagnosis?autologincheck=redirected> (acedido a 09/07/2023).
- [86]: Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Disponível em <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html> (acedido a 09/07/2023).
- [87]: Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 5(9), 727–738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4).
- [88]: Goodman and Gilman's (2008). Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junctional Sites. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 166-169.
- [89]: Shellenberg, T. P., Stoops, W. W., Lile, J. A., & Rush, C. R. (2020). An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert review of clinical pharmacology*, 13(8), 825–833. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796636>.
- [90]: Faraone S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 87, 255–270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>.
- [91]: DrugBank Online. (2023). Metylphenidate. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422> (acedido a 12/07/2023).
- [92]: Jaeschke, R. R., Sujkowska, E., & Sowa-Kućma, M. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology*, 238(10), 2667–2691. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>.
- [93]: Bisagno, V., González, B., & Urbano, F. J. (2016). Cognitive enhancers versus addictive psychostimulants: The good and bad side of dopamine on prefrontal cortical circuits. *Pharmacological research*, 109, 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.013>.
- [94]: Laboratorios Rubió, S.A. Rubifen comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-10-2020 pelo INFARMED). Barcelona: Laboratorios Rubió, S.A.
- [95]: Vergheze, C., & Abdijadid, S. (2023). Methylphenidate. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [96]: Laboratorios Rubió, S.A. Rubifen Retard cápsulas de libertação modificada: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-11-2022 pelo INFARMED). Barcelona: Laboratorios Rubió, S.A.
- [97]: INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH. Ritalina LA cápsulas de libertação modificada: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-06-2023 pelo INFARMED). Alemanha: INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH.

- [98]: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. Concerta 18 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-11-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo]: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
- [99]: Storebø, O. J., Ramstad, E., Krogh, H. B., Nilausen, T. D., Skoog, M., Holmskov, M., Rosendal, S., Groth, C., Magnusson, F. L., Moreira-Maia, C. R., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., & Gluud, C. (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(11), CD009885. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub2>.
- [100]: Storebø, O. J., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M. L., Nielsen, S. S., Krogh, H. B., Moreira-Maia, C. R., Magnusson, F. L., Holmskov, M., Gerner, T., Skoog, M., Rosendal, S., Groth, C., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Håkonsen, S. J., Aagaard, L., ... Gluud, C. (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD012069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>.
- [101]: U.S. Food & Drug Administration. (2023). FDA Drug Safety Communication: FDA updating warnings to improve safe use of prescription stimulants used to treat ADHD and other conditions. Disponível em https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updating-warnings-improve-safe-use-prescription-stimulants-used-treat-adhd-and-other-conditions?utm_medium=email&utm_source=govdelivery (acedido a 28/07/2023).
- [102]: Clemow, D. B., & Walker, D. J. (2014). The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgraduate medicine*, 126(5), 64–81. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2801>.
- [103]: Pereira, S. V. D., Ferreira, A. M., Azevedo, A., Barroso, C., & Monteiro, V. (2018). Illicit use of Methylphenidate: the other side of the medical prescription. *Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal*, 27(2), 98–104. <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v27.i2.13022>.
- [104]: Sharif, S., Guirguis, A., Fergus, S., & Schifano, F. (2021). The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. *Brain sciences*, 11(3), 355. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030355>.
- [105]: Schifano, F., Catalani, V., Sharif, S., Napoletano, F., Corkery, J. M., Arillotta, D., Fergus, S., Vento, A., & Guirguis, A. (2022). Benefits and Harms of 'Smart Drugs' (Nootropics) in Healthy Individuals. *Drugs*, 82(6), 633–647. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01701-7>.
- [106]: Wilms, W., Woźniak-Karczewska, M., Corvini, P. F., & Chrzanowski, Ł. (2019). Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam - Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere*, 233, 771–785. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.016>.
- [107]: Kapur A. (2020). Is Methylphenidate Beneficial and Safe in Pharmacological Cognitive Enhancement?. *CNS drugs*, 34(10), 1045–1062. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00758-w>.
- [108]: Carlier, J., Giorgetti, R., Vari, M. R., Pirani, F., Ricci, G., & Busardò, F. P. (2019). Use of cognitive enhancers: methylphenidate and analogs. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(1), 3–15. https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16741.

- [109]: Chamakalayil, S., Strasser, J., Vogel, M., Brand, S., Walter, M., & Dürsteler, K. M. (2021). Methylphenidate for Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in Adult Patients With Substance Use Disorders: Good Clinical Practice. *Frontiers in psychiatry*, 11, 540837. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.540837>.
- [110]: Drug Enforcement Administration, Office of Diversion Control. (2006). *Practitioner's Manual: An Information Outline of the Controlled Substances Act*. Disponível em https://www.in.gov/dhs/files/DEA_Practitioner_Manual.pdf.
- [111]: Repantis, D., Bovy, L., Ohla, K., Kühn, S., & Dresler, M. (2021). Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology*, 238(2), 441–451. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05691-w>.
- [112]: Batistela, S., Bueno, O. F. A., Vaz, L. J., & Galduróz, J. C. F. (2016). Methylphenidate as a cognitive enhancer in healthy young people. *Dementia & neuropsychologia*, 10(2), 134–142. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1002009>.
- [113]: Faraone, S. V., Rostain, A. L., Montano, C. B., Mason, O., Antshel, K. M., & Newcorn, J. H. (2020). Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(1), 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.06.012>.
- [114]: Kouli, A., Torsney, K., Kuan, W. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In Stoker TB, Geenland JC (Ed.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> (accedido a 12/08/2023).
- [115]: Olanow, C. W., Klein, C., Schapira, A. H. V. (2018). Parkinson's Disease. In Jameson, J.L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo J., Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. (pp 3120-3132).
- [116]: Jagadeesan, A. J., Murugesan, R., Vimala Devi, S., Meera, M., Madhumala, G., Vishwanathan Padmaja, M., Ramesh, A., Banerjee, A., Sushmitha, S., Khokhlov, A. N., Marotta, F., & Pathak, S. (2017). Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 88(3), 249–262. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i3.6063>.
- [117]: Cabreira, V., Massano, J. (2019). Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Med Port*, 32(10), 661–670. Disponível em <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/11978> (accedido a 15/08/2023).
- [118]: Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.
- [119]: Cacabelos R. (2017). Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>.
- [120]: Alexander G. E. (2004). Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 6(3), 259–280. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.3/galexander>.
- [121]: Hayes M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>.

- [122]: Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
- [123]: Riederer, P., Gerlach, M., Müller, T., & Reichmann, H. (2007). Relating mode of action to clinical practice: dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 13(8), 466–479. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.015>.
- [124]: Rascol, O., Fabbri, M., & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet. Neurology*, 20(12), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00249-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00249-0).
- [125]: Sheikh, N., Dua, A. (2023). *Cannabinoids*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/> (acedido a 16/08/2023).
- [126]: Silva, M; Costa, G. Boletim CIM: Potencial Terapêutico dos Canabinoides. (2015). Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/jul_set_2015_118064619359b6ad81a4428.pdf (acedido a 17/08/2023).
- [127]: Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>.
- [128]: Lu, H. C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*, 79(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.
- [129]: Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J., & Ngwa, W. (2021). The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9472. <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>.
- [130]: Crocq M. A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>.
- [131]: Fonseca, B. M., Costa, M. A., Almada, M., Soares, A., Correia-da-Silva, G., Teixeira, N. A. (2013). O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 97-104. Disponível em <https://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/5/105> (acedido a 17/08/2023).
- [132]: Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of Medical Cannabis. *Advances in experimental medicine and biology*, 1162, 151–165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8.
- [133]: Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>.
- [134]: Patricio, F., Morales-Andrade, A. A., Patricio-Martínez, A., & Limón, I. D. (2020). Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Frontiers in pharmacology*, 11, 595635. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595635>.
- [135]: Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131–149. <https://doi.org/10.1159/000521683>.
- [136]: Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature reviews. Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>.

- [137]: Stampanoni Bassi, M., Sancesario, A., Morace, R., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Cannabinoids in Parkinson's Disease. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 21–29. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0002>.
- [138]: Atakan Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2(6), 241–254. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>.
- [139]: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis drug profile. Disponível em https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis_en (acedido a 19/08/2023).
- [140]: Lewis, M., Yang, Y., Wasilewski, E., Clarke, H., Kotra, L. (2017). Chemical Profiling of Medical Cannabis Extracts. *ACS Omega*, 2(9), 5324–6290. Disponível em <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.7b00996> (acedido a 29/08/2023).
- [141]: Maroon, J., & Bost, J. (2018). Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical neurology international*, 9, 91. https://doi.org/10.4103/sni.sni_45_18.
- [142]: Černe K. (2020). Toxicological properties of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 71(1), 1–11. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3301>.
- [143]: Alves, V. L., Gonçalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Câmara, J. S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical reviews in toxicology*, 50(5), 359–382. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>.
- [144]: Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 309–316. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.3/glafaye>.
- [145]: Deliberação n.º 11/CD/2019. INFARMED (2019). Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+plant+a+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027> (acedido a 02/09/2023).
- [146]: Lei n.º 33/18 de 18 de julho. Regula a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais. Diário da República, 1.ª série- N.º 137 (2018). Disponível em <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2018/07/13700/0324103242.pdf> (acedido a 02/09/2023).
- [147]: Parkinson's Foundation. Medical Marijuana. Disponível em <https://www.parkinson.org/living-with-parkinsons/treatment/medical-marijuana> (acedido a 05/09/2023).
- [148]: GW Pharma (International) B.V. Sativex solução para pulverização bucal: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-04-2022 pelo INFARMED). Países Baixos: GW Pharma (International) B.V.
- [149]: Tilray Portugal Unipessoal Lda. Tilray Flor Seca THC 18: resumo das características do medicamento (aprovado em 27-01-2021 pelo INFARMED). Cantanhede: Tilray Portugal Unipessoal Lda.
- [150]: Han, Q. W., Yuan, Y. H., & Chen, N. H. (2020). The therapeutic role of cannabinoid receptors and its agonists or antagonists in Parkinson's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 96, 109745. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109745>.
- [151]: Cassano, T., Villani, R., Pace, L., Carbone, A., Bukke, V. N., Orkisz, S., Avolio, C., & Serviddio, G. (2020). From *Cannabis sativa* to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in pharmacology*, 11, 124. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>.

- [152]: Junior, N. C. F., Dos-Santos-Pereira, M., Guimarães, F. S., & Del Bel, E. (2020). Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson's Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotoxicity research*, 37(1), 12–29. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00109-8>.
- [153]: Basavarajappa, B. S., Shivakumar, M., Joshi, V., & Subbanna, S. (2017). Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *Journal of neurochemistry*, 142(5), 624–648. <https://doi.org/10.1111/jnc.14098>.
- [154]: Buhmann, C., Mainka, T., Ebersbach, G., & Gandor, F. (2019). Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126(7), 913–924. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02018-8>.
- [155]: Cooray, R., Gupta, V., & Suphioglu, C. (2020). Current Aspects of the Endocannabinoid System and Targeted THC and CBD Phytocannabinoids as Potential Therapeutics for Parkinson's and Alzheimer's Diseases: a Review. *Molecular neurobiology*, 57(11), 4878–4890. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02054-6>.
- [156]: Lacroix, C., Alleman-Brimault, I., Zalta, A., Rouby, F., Cassé-Perrot, C., Jouve, E., Attolini, L., Guilhaumou, R., Micallef, J., & Blin, O. (2022). What Do We Know About Medical Cannabis in Neurological Disorders and What Are the Next Steps?. *Frontiers in pharmacology*, 13, 883987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883987>.
- [157]: Oikonomou, P., & Jost, W. H. (2022). Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 129(10), 1247–1256. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02529-x>.
- [158]: Bilbao, A., & Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC medicine*, 20(1), 259. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1>.

Anexos

Anexo I- Documento de apoio à formação interna, no âmbito da Saúde do Viajante.



Saúde do viajante

Avaliação do risco

<u>Viajante</u>	<u>Viagem</u>
 Idade; Comorbilidades; Alergias; Medicação crónica; História vacinal.	 Destino; Meio de transporte; Duração; Atividades específicas.

Oportunidades de intervenção



Enjoo de movimento

Evitar álcool, cafeína e alimentos ricos em histamina.

 Anti-histamínicos de 1ª geração: **Dimenidrinato**.

 **Antagonista colinérgico!**
Precaução em doentes com patologias como: glaucoma, hiperplasia benigna da próstata, asma brônquica e arritmia cardíaca.



Diarreia do viajante

Problema de saúde mais comum associado a viagens- Seleção de alimentos e água em condições favoráveis de higiene e segurança!

 Antidiarreico: **Loperamida**;
Sais de reidratação oral;
Probióticos.

 **Tromboembolismo venoso**
Mobilização durante a viagem;
Roupa larga;
Exercícios musculares com foco nos gêmeos.

Meias elásticas de compressão.



Doença de altitude

Efetuar subidas graduais;
Evitar voos diretos para altitude >2500m, bebidas alcoólicas e exercício físico nas primeiras 48h.

 Quimioprofilaxia com **Acetazolamida** (início 1 dia antes da subida até 48h após atingir altitude máxima).

 **Prevenção contra a picada de insetos**
Roupas claras e pouco contrastantes;
Redes mosquiteiras;
Ar condicionado.

-Repelente cutâneo com DEET ≥ 50%;
-Repelente têxtil com permetrina.

Diana Monteiro | Estágio Curricular 2022/2023

Anexo II- Flyer direcionado aos utentes que planeiam viajar.



Saúde do viajante



Tudo o que necessita de saber para viajar em segurança

 Dependendo do país de destino, algumas vacinas poderão ser obrigatórias:
Febre Amarela | Doença meningocócica | Poliomielite

É aconselhada a marcação de uma Consulta do Viajante 1 a 2 meses antes da partida, para que possa ser avaliado o risco e definidas as precauções necessárias!

Onde? Centro de Vacinação Internacional do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
259 300 513

Medidas preventivas

 Costuma ter enjos de movimento?
Evite álcool, cafeína e alimentos ricos em histamina (p.e., queijo, leguminosas, chocolate).

 Água e alimentos contaminados são o veículo de transmissão de diversas doenças!

 **Higienize frequentemente as mãos, evite alimentos crus (p.e., saladas) e opte por água engarrafada ou de origem segura.**

 Previna o aparecimento de trombos com o auxílio de **meias elásticas de compressão** adequadas para viagens aéreas!

 Utilize **roupa larga** e, se possível, movimente-se a cada 30min.

 Proteja-se contra a picada de insetos, utilizando **repelentes apropriados**, **redes mosquiteiras**, **ar condicionado** e **roupas claras e pouco contrastantes**.

A Farmácia Barreira deseja-lhe uma ótima viagem!

Diana Monteiro | Estágio Curricular 2022/2023

KIT VIAGEM



Medicação habitual;
Analgésico e antipirético (**Paracetamol**);
Anti-inflamatório (**Ibuprofeno**; **Naproxeno**; **AAS**);
Antidiarreico (**Loperamida**; **SOS**);
Sais de reidratação oral e Probióticos;
Antiemético (**Dimenidrinato**);
Laxante (**Bisacodilo**; **Lactulose**);
Antiácido (**Carbonato de cálcio**; **Hidróxido de alumínio**);
Anti-histamínico H1 (**Cetirizina**; **Fexofenadina**; **Ebastina**).

 Repelentes cutâneo (50% DEET: **PREVIFIQ® Tropics**; **Pré Butix**) e têxtil (**Permetrina**: **MOSKOUT®**; **ZTOP®**).

 **Protetor solar e creme pós solar.**

 Gel/creme calmante (**Calamina**);
Corticoesteróide tópico (**Hidrocortisona 10mg/g**).

 Colírio emoliente.

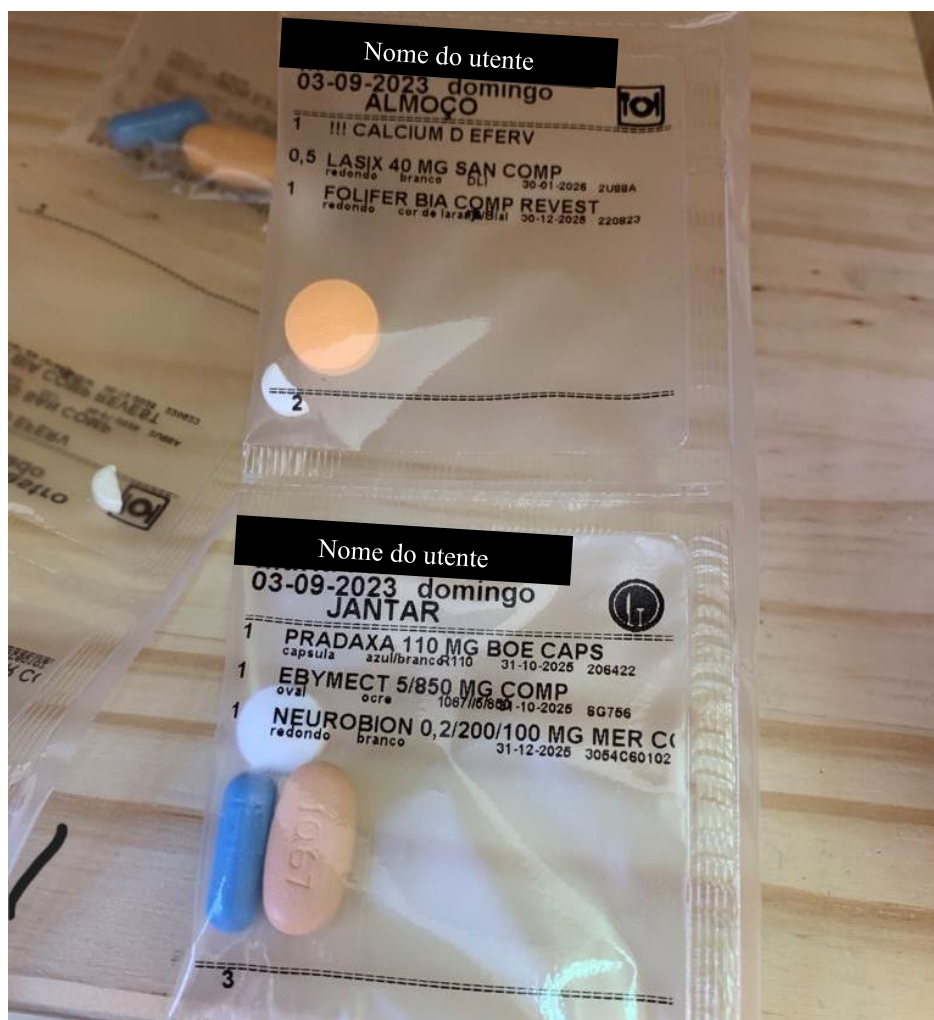
 Termómetro digital.

 **Solução antisséptica, soro fisiológico, pensos rápidos, compressas esterilizadas, fita adesiva e luvas descartáveis.**

Anexo III- Equipamento semiautomático de Preparação Individualizada de Medicação.



Anexo IV- Exemplo de saco entregue ao doente e respetiva informação personalizada.



Anexo V- Ficha de Preparação

Medicamento: **Creme de Amitriptilina a 5%**

Teor em Substância Ativa: 100 g contêm **5 g de Cloridrato de amitriptilina**

Forma Farmacêutica: **Creme**

Quantidade a preparar: **100 g**

Matérias primas	Origem	Lote	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Cloridrato de amitriptilina			5,0 g	5,0 g			
Parafina líquida			15 g	15 g			
Vaselina			20 g	20 g			
Cera de cetomacrogol			15 g	15 g			
Propilenoglicol			20 g	15 g			
Água purificada			q.b.p*100 g	29,88g			
Ácido sórbico			0,10 g	0,10 g			
Butilhidroxitolueno (BHT)			0,02 g	0,02 g			

*q.b.p: quanto baste para

Procedimento	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Ligar o banho de água e regular o termostato entre 70-80°C.	
3. Pesar a parafina líquida em cápsula de porcelana.	
4. Pesar a vaselina, a cera emulsificante de cetomacrogol e o butilhidroxitolueno, transferindo-os de seguida para a cápsula que contém a parafina líquida.	
5. Fundir os constituintes (fase lipófila) em banho de água a 70-80°C.	
6. Dissolver o propilenoglicol e o ácido sórbico na água purificada, acrescentar o cloridrato de amitriptilina e aquecer à mesma temperatura da fase lipófila.	
7. Controlar a temperatura de ambas as fases com o auxílio de um termómetro.	
8. Quando ambas as fases estiverem à mesma temperatura adicionar, lentamente e com agitação, a fase aquosa à fase lipófila.	
9. Retirar a mistura do banho de água e agitar durante o arrefecimento, com o auxílio de uma vareta de vidro, até obtenção de um creme com aspeto homogéneo.	
10. Acondicionar em recipiente opaco e conservar ao abrigo da luz.	

Ensaio de Verificação			
Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do operador
Cor	Branco		
Odor	Inodoro		
Aspeto	Homogéneo		
pH	5-6		
Massa final	100 g		

Armazenamento	
Embalagem	Recipiente opaco
Condições de conservação	Temperatura ambiente, ao abrigo da luz
Prazo de utilização	35 dias

Anexo VI- Escala de *Burch-Wartofsky* para diagnóstico de Tempestade Tiroideia. Retirado de [64].

Criteria	Points
Thermoregulatory dysfunction	
Temperature (°C)	
37.2–37.7	5
37.8–38.3	10
38.4–38.8	15
38.9–39.4	20
39.4–39.9	25
≥ 40.0	30
Cardiovascular	
Tachycardia (beats per minute)	
100–109	5
110–119	10
120–129	15
13–139	20
≥ 140	25
Atrial fibrillation	
Absent	0
Present	10
Congestive heart failure	
Absent	0
Mild	5
Moderate	10
Severe	20
Gastrointestinal-hepatic dysfunction	
Manifestation	
Absent	0
Moderate (diarrhea, abdominal pain, nausea/vomiting)	10
Severe (jaundice)	15
Central nervous system disturbance	
Manifestation	
Absent	0
Mild (agitation)	10
Moderate (delirium, psychosis, extreme lethargy)	20
Severe (seizure, coma)	30
Precipitating event	
Status	
Absent	0
Present	10
Total score	
> 45	Thyroid storm
25–45	Impending storm
< 25	Storm unlikely

Anexo VII- Critérios de diagnóstico de Tempestade Tiroideia da *Japan Thyroid Association*. Retirado de [64].

Prerequisite for diagnosis		
Presence of thyrotoxicosis with elevated levels of free triiodothyronine (FT3) or free thyroxine (FT4)		
Symptoms		
1. Central nervous system (CNS) manifestations: Restlessness, delirium, mental aberration/psychosis, somnolence/lethargy, coma (≥ 1 on the Japan Coma Scale or ≤ 14 on the Glasgow Coma Scale)		
2. Fever : $\geq 38^{\circ}\text{C}$		
3. Tachycardia : ≥ 130 beats per minute or heart rate ≥ 130 in atrial fibrillation		
4. Congestive heart failure (CHF) : Pulmonary edema, moist rales over more than half of the lung field, cardiogenic shock, or Class IV by the New York Heart Association or $\geq$ Class III in the Killip classification		
5. Gastrointestinal (GI)/hepatic manifestations : nausea , vomiting, diarrhea, or a total bilirubin level ≥ 3.0 mg/dL		
Diagnosis		
Grade of TS	Combinations of features	Requirements for diagnosis
TS1	First combination	Thyrotoxicosis and at least one CNS manifestation and fever, tachycardia, CHF, or GI/ hepatic manifestations
TS1	Alternate combination	Thyrotoxicosis and at least three combinations of fever, tachycardia, CHF, or GI/ hepatic manifestations
TS2	First combination	Thyrotoxicosis and a combination of two of the following: fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
TS2	Alternate combination	Patients who met the diagnosis of TS1 except that serum FT3 or FT4 level are not available
Exclusion and provisions		
Cases are excluded if other underlying diseases clearly causing any of the following symptoms: fever (<i>e.g.</i> , pneumonia and malignant hyperthermia), impaired consciousness (<i>e.g.</i> , psychiatric disorders and cerebrovascular disease), heart failure (<i>e.g.</i> , acute myocardial infarction), and liver disorders (<i>e.g.</i> , viral hepatitis and acute liver failure). Therefore, it is difficult to determine whether the symptom is caused by TS or is simply a manifestation of an underlying disease; the symptom should be regarded as being due to a TS that is caused by these precipitating factors. Clinical judgment in this matter is required.		

TS1, "Definite" TS; TS2, "Suspected" TS.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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