



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Cecília Tavares Teixeira Vieira

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

Relatório de Estágio Curricular

Cecília Tavares Teixeira Vieira

Farmácia de Cesar

Fevereiro a abril + julho de 2023

Hospital da Luz Arrábida

Maio a junho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Sandra Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Inês Leal

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 o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de 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

Cecília Tavares Teixeira Vieira

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a Unidade Curricular “Estágio” onde os estudantes estão inseridos num ambiente profissional de forma a aplicar o conhecimento teórico adquirido ao longo dos 5 anos em situações do quotidiano. Trata-se de um período fundamental para adquirir competências práticas, compreender o funcionamento e organização de uma farmácia e de experienciar as funções e responsabilidades do farmacêutico comunitário e hospitalar.

O estágio tem duração semestral, sendo que durante 4 meses integrei a equipa da Farmácia de Cesar e os restantes 2 meses decorreram nos serviços farmacêuticos do Hospital da Luz Arrábida. Este relatório traduz o culminar da experiência vivida ao longo deste período de forma a dar a conhecer as atividades realizadas durante o semestre bem como de desenvolver temas de carácter científico.

O presente documento encontra-se dividido em 2 partes. A parte 1 está subdividida em duas secções: a secção A, referente ao estágio em farmácia comunitária, e a secção B, sobre farmácia hospitalar. Em ambas as componentes apresento uma breve contextualização sobre o local de estágio, uma análise cronológica das funções desempenhadas diariamente e sua explicação, e exemplos de atividades realizadas em seguimento de situações do dia-a-dia. Em farmácia comunitária, essas atividades incluem uma pesquisa sobre o estradiol de pulverização transdérmica utilizado na terapia de substituição hormonal, uma atividade de monitorização do estado de saúde da população do lar de idosos Dr^a. Leonilda Matos e as vantagens do novo método automático de Preparação Individualizada da Medicação, em relação ao método manual anterior. Relativamente à secção B, as atividades hospitalares descritas incluem um caso clínico sobre a monitorização farmacocinética da vancomicina, a validação de um protocolo oncológico de temozolomida direcionado para o tratamento de glioblastoma, assim como a utilização da vancomicina por via oral para o tratamento de infeções por *Clostridium difficile*. Estas atividades surgem em resposta a situações decorrentes da prática profissional, demonstrando a importância do conhecimento científico.

Na segunda parte do relatório apresento dois temas com maior detalhe científico e com interesse na área da farmácia. O primeiro tema - “Utilização de canabinoides no tratamento de doentes oncológicos” - analisa a importância destes compostos no controlo dos sintomas decorrentes da quimioterapia, e avalia a sua eficácia e segurança, tendo sido apresentado à equipa no âmbito de uma formação interna. Por outro lado, o segundo tema - “Terapia intravesical com o bacilo Calmette-Guérin em carcinomas uroteliais” - explora a eficácia deste bacilo nesta patologia oncológica, os mecanismos de ação antitumoral assim como possíveis efeitos secundários da terapêutica.

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, aos docentes e não docentes com quem tive o privilégio de me cruzar, por contribuírem para a minha formação. Um obrigada especial ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Llimos, pela disponibilidade ao longo dos últimos meses, pela atenção e contributo na concretização desta caminhada final.

À Dr^a. Sandra Jesus, monitora do meu estágio na Farmácia de Cesar, por me ter acolhido e pela confiança depositada em mim. À restante equipa, obrigada por todos os ensinamentos transmitidos, pela disponibilidade, paciência e carinho, e acima de tudo, por me terem ensinado o verdadeiro significado de ser farmacêutico comunitário. Um obrigado especial à Carlota, ao João e à Dany, pela amizade e pela colaboração no meu crescimento pessoal e profissional.

À Dr^a. Alexandra Madureira, diretora dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Luz Arrábida, e à Dr^a. Inês Leal, responsável pelo meu estágio, obrigada pela orientação e por me mostrarem a importância do farmacêutico a nível hospitalar. Obrigada também à restante equipa dos serviços farmacêuticos pela simpatia, pela constante boa disposição e por todos os conhecimentos e experiências partilhadas.

À minha família, e em especial aos meus pais. Obrigada pelo apoio incondicional desde o primeiro dia, por nunca me faltarem com nada, por acreditarem sempre em mim e tornarem este sonho possível. À minha irmã, por toda a ajuda nesta caminhada e por ser sempre uma referência na vida pessoal e profissional.

Agradeço também a todos os meus amigos, aos de sempre e aos que conheci na faculdade. Obrigada por me proporcionarem a melhor vida académica, por me fazerem rir nos piores momentos e festejarem os melhores.

A todos os que fizeram parte desta linda etapa, o meu mais sincero obrigada.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A- Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular.....	1
2. Cronograma das atividades desenvolvidas	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1 – Terapia hormonal de substituição com estradiol de pulverização transdérmica	4
3.2. Atividade 2 – Monitorização da pressão arterial e glicemia no lar de idosos Dr. ^a Leonilda Matos.....	6
3.3. Atividade 3 – Preparação Individualizada da Medicação	8
SECÇÃO B- Farmácia Hospitalar	11
1. Contextualização do estágio curricular.....	11
2. Cronograma das atividades desenvolvidas	12
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	15
3.1. Atividade 1 – Monitorização farmacocinética da vancomicina – caso clínico .	15
3.2. Atividade 2 – Validação de protocolo oncológico	18
3.3. Atividade 3 – Uso da vancomicina oral no tratamento de infeções por <i>Clostridium difficile</i>	22
Parte 2. Temas de desenvolvimento	24
Tema 1: Utilização de canabinoides no tratamento de doentes oncológicos.....	24
1. Introdução	24
2. A planta <i>Cannabis</i>	24
3. Sistema endocanabinoide	25
3.1. Recetores canabinoides.....	25
3.2. Endocanabinoides e enzimas responsáveis pela síntese/degradação	26
4. Fitocanabinoides	27
5. Canabinoides sintéticos	28
6. <i>Cannabis</i> medicinal em Portugal.....	29
6.1. Regulamentação.....	29
6.2. Produtos aprovados em Portugal.....	29
7. Utilização de canabinoides em oncologia.....	30
7.1. Profilaxia da náusea e vômito	30
7.1.1. Estudos de eficácia e segurança	31
7.2. Dor crónica	32
7.2.1. Estudos de eficácia e segurança	33
7.3. Síndrome de caquexia-anorexia associado a neoplasia avançada.....	34

7.3.1. Estudos de eficácia e segurança	34
8. Efeitos adversos	35
9. <i>Cannabis</i> e o risco de cancro.....	36
10. Conclusão.....	36
Tema 2: Terapia intravesical com o bacilo Calmette-Guérin em carcinomas uroteliais	38
1. Introdução	38
2. História do BCG.....	38
3. Carcinoma da bexiga.....	39
4. Mecanismo de ação antitumoral	42
4.1. Absorção e internalização	42
4.2. Mecanismo imunológico.....	43
4.3. Efeito citotóxico direto	44
5. Esquema terapêutico	44
6. Evidência do uso clínico.....	45
6.1. Evidência da dose ideal.....	45
6.2. Comparação da duração da fase de manutenção	46
6.3. Comparação da taxa de recidiva	46
6.4. Comparação da taxa de progressão	46
7. Efeitos secundários.....	47
8. Conclusão.....	48
Conclusão global.....	50
Bibliografia	51
Anexos	59

Índice de Figuras

Figura 1. Concentração sérica de vancomicina, em mg/L, ao longo da administração.	17
Figura 2. Processo de biossíntese de Δ -9-THC e CBD (adaptado de ⁽⁴⁰⁾).	27
Figura 3. Mecanismo de ação imunológico do BCG no carcinoma da bexiga. ⁽⁷³⁾	44
Figura 4. <i>Robot</i> utilizado para PIM na Farmácia de Cesar.	61
Figura 5. Exemplo de <i>blister</i> utilizado anteriormente para PIM na Farmácia de Cesar.	61
Figura 6. Exemplo de saco utilizado atualmente para PIM na Farmácia de Cesar. ⁽¹²⁾	62

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.	2
Tabela 2. Classificação da pressão arterial. ⁽⁶⁾	6
Tabela 3. Valores de referência da glicose em jejum e 2h após a refeição. ^(8, 9)	7
Tabela 4. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar.	12
Tabela 5. Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante. ⁽²⁶⁾	19
Tabela 6. Níveis de dose da TMZ. ⁽²⁶⁾	19
Tabela 7. Redução da dose ou suspensão da administração durante a fase de monoterapia. ⁽²⁶⁾	20
Tabela 8. Classificação TNM da neoplasia da bexiga. ⁽⁸⁸⁾	41
Tabela 9. Efeitos secundários da terapia intravesical com BCG (adaptado de Santos <i>et al.</i> ⁽⁷⁸⁾).	48

Lista de abreviaturas

AEA:	N-araquidonil-etanolamina ou anandamida
AUC₂₄:	Área sob a curva no período de 24h
BCG:	Bacilo Calmette-Guérin
CBD:	Canabidiol
CBDA:	Ácido canabidiólico
CBGA:	Ácido canabigerólico
CCK:	Colecistoquina
CCT:	Critérios comuns de toxicidade
Cis:	Carcinoma <i>in situ</i>
DC:	Distribuição clássica
DID:	Distribuição individual diária
DOT:	Dispositivos organizadores da terapêutica
ECS:	Sistema endocanabinoide
FAAH:	Amida hidrolase de ácidos gordos
FAP:	Proteína de ligação à fibronectina
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA:	Hipertensão arterial
MIC:	<i>Minimum inhibitory concentration</i> (concentração mínima inibitória)
MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina
MSF:	Fator secretor de macrófagos
MTIC:	3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida
NF-κB:	Fator nuclear <i>kappa</i> -B
NK-1:	Recetores de neuroquina-1
NMIBC:	Tumores não musculo-invasivos
PAMPs:	Padrões moleculares associados a patógenos
PIM:	Preparação Individualizada da Medicação
PRRs:	Recetores de reconhecimento de padrões do hospedeiro
RFS:	Taxa de sobrevivência sem recorrência
RTU-V:	Ressecção transuretral do tumor vesical
SF:	Serviços farmacêuticos
SNC:	Sistema nervoso central
THCA:	Ácido Δ-9-tetrahydrocannabinólico
Th1:	T <i>helper</i> 1
THS:	Terapia hormonal de substituição
TLR:	<i>Toll-like receptor</i>
TMZ:	Temozolomida

TNF: Fator de necrose tumoral

TSDT: Técnico superior de diagnóstico e terapêutica

2-AG: 2-araquidonilglicerol

Δ -9-THC: Δ -9-tetrahydrocannabinol

5-HT3: Recetores de serotonina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A- Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária teve início no dia 1 de fevereiro na Farmácia de Cesar e prolongou-se até 31 de julho, tendo feito uma interrupção do dia 1 de maio até 30 de junho para a realização da componente de estágio em farmácia hospitalar.

A Farmácia de Cesar está localizada na vila de Cesar, concelho de Oliveira de Azeméis, e atualmente encontra-se sob orientação da diretora técnica Sandra Jesus. Faz parte de um grupo de 5 farmácias que inclui a Farmácia Gomes de Pinho (Arouca), a Farmácia Estação (São João da Madeira), Farmácia Costa Oliveira (Milheirós) e Farmácia Pinho (Torreira).

A equipa da Farmácia de Cesar é composta por 8 elementos: 4 farmacêuticos, 2 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 1 assistente operacional e 1 responsável de apoio e limpeza. O estágio foi supervisionado pela Dr^a. Sandra Jesus, mas sempre acompanhado pelos restantes membros da equipa.

A Farmácia de Cesar funciona diariamente, incluindo fins de semana e feriados. De segunda a sexta-feira o horário de funcionamento é das 9h às 21h, aos sábados, das 9h às 20h, e aos domingos e feriados, das 9h às 12h30.

Para além da dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, dispositivos médicos e produtos cosméticos de diversas marcas, disponibiliza outros serviços como consultas de nutrição e de podologia, administração de vacinas e injetáveis, realização de testes rápidos de antigénio para a deteção de Sars-CoV-2, preparação individualizada da medicação (PIM), bem como medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol, glicemia, triglicéridos e ácido úrico).

2. Cronograma das atividades desenvolvidas

A tabela 1 descreve cronologicamente as diversas atividades que tive oportunidade de executar durante o estágio em farmácia comunitária.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Período			
	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e gestão de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento dos medicamentos e produtos	X	X	X	X
Controlo e reposição de <i>stocks</i>	X	X	X	X
Gestão e regularização de devoluções e reservas	X	X	X	X
Recolha ValorMed	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	X	X	X	X
Observação de atendimentos	X			
Atendimento supervisionado	X			
Atendimento autónomo	X	X	X	X
Verificação do receituário e faturação	X	X		X
Participação em formações no âmbito das Ciências Farmacêuticas	X	X	X	X
Atividade 1 - Terapia hormonal de substituição com estradiol de pulverização transdérmica (ver ponto 3.1.)	X			
Atividade 2 – Monitorização da pressão arterial e glicemia no lar de idosos Dr ^a . Leonilda Matos (ver ponto 3.2.)		X		
Atividade 3 - Preparação Individualizada da Medicação (ver ponto 3.3.)	X		X	X
Formação interna: Utilização de canabinoides no tratamento de doentes oncológicos (ver tema 1)				X

Inicialmente, com a orientação e supervisão da equipa, comecei por desempenhar funções que estão na base do funcionamento de uma farmácia: receção e gestão de encomendas, armazenamento dos medicamentos e produtos e controlo e reposição dos *stocks*. A Farmácia de Cesar adquiriu, recentemente, um *robot* de armazenamento que facilita o atendimento e permite uma gestão mais eficaz e precisa de *stocks* e prazos de validade. A maioria dos produtos são armazenados no *robot*, com exceção dos medicamentos de frio, medicamentos e produtos que são expostos ao público e outros produtos que, de acordo com as suas características, são armazenados em prateleiras deslizantes.

Logo na primeira semana comecei também a acompanhar os farmacêuticos no atendimento ao balcão. A farmácia utiliza as ferramentas desenvolvidas e comercializadas pela *Glantt*[®]: o novo Módulo de Atendimento Sifarma[®] como sistema informático para as funções relacionadas com o atendimento e reserva de produtos, e o Sifarma 2000[®] para as restantes tarefas relacionadas com a gestão e receção de encomendas. Após presenciar vários atendimentos, comecei a realizá-los com supervisão, passando, gradualmente, a ter mais autonomia neste processo.

Relativamente à prestação de serviços, após uma breve exemplificação por parte dos farmacêuticos, procedi à determinação de forma autónoma dos parâmetros bioquímicos disponíveis na farmácia.

Ainda no primeiro mês comecei a observar a PIM, um serviço disponibilizado aos lares da região. Este foi um serviço com o qual tive um contacto recorrente ao longo do estágio o que me permitiu desenvolver competências sobre diferentes patologias e as opções de tratamento mais utilizadas.

Tive ainda a oportunidade de observar e perceber como se procede à verificação do receituário e faturação. Ao longo do mês, os farmacêuticos responsáveis separam as receitas de acordo com o organismo de comparticipação e o número de ordem. No último dia do mês, a documentação é enviada para o Serviço Nacional de Saúde ou para a Associação Nacional de Farmácias, de acordo com a entidade responsável pela comparticipação. Se as prescrições dispensadas estiverem conforme, o valor total da comparticipação é reembolsado à farmácia.

Durante o estágio frequentei várias formações com temas fulcrais para o dia-a-dia de uma farmácia, as quais destaco no anexo 1. É importante que o farmacêutico mantenha o seu conhecimento atualizado e que aperfeiçoe certas valências para informar e aconselhar os utentes da melhor forma possível. Tive ainda oportunidade de contactar com delegados comerciais de diversas marcas que davam a conhecer a toda a equipa novos produtos, esclareciam quais as situações em que estes podiam ser aconselhados, assim como certas questões que devíamos alertar aos utentes.

A Farmácia de Cesar adotou a metodologia *kaizen* de forma a melhorar continuamente o aumento das vendas, da rentabilidade e do retorno financeiro. O bom funcionamento deste método requer a colaboração de toda a equipa, estando afixado no quadro *kaizen* as tarefas e objetivos definidos para cada elemento da equipa, o mapa de férias, campanhas promocionais em vigor, bem como pontos fortes e fracos identificados na farmácia e respetivas sugestões de melhoria. Mensalmente, a equipa *kaizen* desloca-se à farmácia para avaliar a evolução e o desempenho da equipa, definir novas estratégias e objetivos a cumprir.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Terapia hormonal de substituição com estradiol de pulverização transdérmica

Contextualização:

No decorrer dos atendimentos fui confrontada com uma prescrição de estradiol em pulverização transdérmica. Após uma breve pesquisa, constatei que a substância ativa presente era o estradiol utilizado na terapia hormonal de substituição (THS). Questionei a utente sobre a sua utilização, ao qual me disse que tinha feito uma histerectomia recentemente. Como desconhecia o modo de aplicação deste medicamento (pulverização no antebraço) foi necessário realizar uma pesquisa de forma a prestar um melhor aconselhamento à utente.

Desenvolvimento:

A THS é a opção de tratamento mais comum e eficaz para atenuar os sintomas relacionados à menopausa.^(1, 2) Ao longo dos anos foram desenvolvidas uma variedade de formulações diferentes. Atualmente, as formulações disponíveis para administração transdérmica da THS são em adesivo, gel e, recentemente, em *spray*.⁽¹⁾

A nova solução para pulverização transdérmica está indicada para mulheres pós-menopausa natural ou menopausa cirúrgica, com ou sem útero, de forma a substituir a perda de estrogénios e a aliviar os sintomas.⁽³⁾ A substância ativa presente é o 17- β -estradiol sintético, que é química e biologicamente idêntico ao estradiol endógeno que é secretado pelo ovário das mulheres pré-menopausa.^(3, 4)

O desenvolvimento deste *spray* deve-se à presença de algumas falhas dos sistemas transdérmicos já existentes. Por exemplo, os sistemas tradicionais como o adesivo podem induzir alergias, irritação na pele, problemas de adesão e não são esteticamente apelativos, podendo sujar com o uso. Já a formulação em gel também apresenta a desvantagem de não permitir uma dosagem precisa e de requerer o contacto com os dedos.⁽⁴⁾

O *spray* fornece uma dose precisa que deve ser aplicada na pele limpa, seca e saudável da parte interna do antebraço ou coxa, uma vez por dia, em monoterapia ou combinado com um progestagénio. Está equipado com uma bomba de dose calibrada que permite controlar a distância, o ângulo e a área de aplicação da pulverização.⁽³⁾

O tratamento deve ser iniciado com apenas uma pulverização, podendo, posteriormente, aumentar até à dose máxima de três pulverizações diárias, se a resposta clínica não for favorável. Caso seja necessário aumentar o número de pulverizações, estas devem ser aplicadas em zonas adjacentes, não sobrepostas.⁽³⁾

Antes da utilização primária, deve-se fazer três pulverizações de preparação. Cada pulverização liberta 90 μ L de solução com 1,53 mg de estradiol, 65,47 mg de etanol 96% (solvente) e 8,5% de octasilato.⁽³⁾ Este último excipiente é um agente penetrante da pele que se

liga ao estradiol, penetra as camadas da pele e liberta-o na circulação a uma taxa constante durante 24 horas. O recipiente contém 6,5 mL de solução que está concebido para 56 pulverizações.⁽⁴⁾

A substância ativa é absorvida na camada superior do estrato córneo com uma secagem rápida (em 90 segundos), ficando indetetável no local.⁽³⁾

Recomenda-se não lavar o local de aplicação durante 60 minutos para não prejudicar a absorção. Além disso, evitar expor crianças e animais de estimação ao local de aplicação durante o mesmo período para evitar efeitos adversos.^(1, 3)

Relativamente à aplicação de protetor solar, se este for aplicado uma hora antes, não se verifica alteração na absorção. No entanto, se for aplicado uma hora após o spray, a absorção pode ficar diminuída em 10%.^(1, 3)

Apesar da eficácia da administração transdérmica ser semelhante à de administração oral na redução dos sintomas, esta via transdérmica apresenta vantagens sobre o tratamento via oral. Em primeiro lugar, a administração transdérmica requer uma menor dose de aplicação em relação ao estradiol oral uma vez que este é rapidamente convertido em estrona (80%) que é biologicamente menos eficaz.⁽²⁾ Em segundo lugar, evita o efeito de primeira passagem hepática que se verifica nas formulações orais, proporcionando uma maior biodisponibilidade do estradiol, mantendo-o em quantidades estáveis no sangue, enquanto a administração oral apresenta uma biodisponibilidade variável. Além disso, esta via mantém uma relação fisiológica estradiol/estrona como se verifica na mulher em idade fértil. Em terceiro lugar, o estrogénio transdérmico tem um melhor perfil de segurança porque tem um efeito neutro sobre os fatores de coagulação, lipoproteínas, enzimas hepáticas ou proteína C reativa, que são na maioria produzidos no fígado, reduzindo o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo venoso.^(2, 4)

Desta forma, as formulações transdérmicas como o *spray* são uma alternativa em situações de intolerância ao tratamento oral, alteração da função hepática, hipertrigliceridemia ou diabetes *mellitus*.^(2, 4)

Conclusão:

Vários estudos demonstraram a eficácia deste produto na redução da frequência e gravidade dos sintomas de mulheres na menopausa e com um bom perfil de segurança. Por ser cosmeticamente atraente, indolor e fácil de aplicar, permite uma maior satisfação e adesão ao tratamento. Desta forma, o *spray* transdérmico é uma nova opção de tratamento na THS com grande aceitabilidade e satisfação, devendo ser considerado como alternativa às formulações tradicionais.^(1, 2, 4)

3.2. Atividade 2 – Monitorização da pressão arterial e glicemia no lar de idosos

Dr^a. Leonilda Matos

Contextualização:

Desafiada pela diretora técnica da farmácia para fazer a medição de alguns parâmetros bioquímicos num dos lares abrangidos pela PIM, no dia 22 de março, desloquei-me, juntamente com um membro da equipa, ao lar de idosos Dr^a. Leonilda Matos, em Fajões, onde tive a oportunidade de, durante uma manhã, estar em contacto com os utentes e proceder à monitorização da pressão arterial e da glicemia.

Desenvolvimento:

A pressão arterial define-se como a força que o sangue exerce sobre a parede das artérias e veias e é quantificada por duas medidas: pressão máxima ou sistólica e pressão mínima ou diastólica. Estamos perante hipertensão arterial (HTA) quando, quer por fatores genéticos ou ambientais, a pressão sobre a parede das artérias está em excesso e o coração tem um esforço maior para o sangue circular, ultrapassando os valores considerados normais (120/80 mmHg).⁽⁵⁾ Na tabela 2 é apresentada a classificação da pressão arterial de acordo com os valores de pressão máxima e mínima.⁽⁶⁾

Tabela 2. Classificação da pressão arterial.⁽⁶⁾

Classificação	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Normal alta	130 - 139	e/ou	85 - 89
HTA grau 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
HTA grau 2	160 - 179	e/ou	100 - 109
HTA grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

Para a medição da pressão arterial deve-se escolher um local tranquilo, onde os doentes possam estar confortavelmente sentados, com as costas e os braços apoiados e devem repousar pelo menos 5 minutos antes da medição. Devem evitar roupas apertadas, esforços físicos e substâncias estimulantes (café, álcool ou tabaco) 30 minutos antes e evitar falar durante a medição. A braçadeira deve ter um tamanho adequado ao braço e deve ser posicionada ao nível do coração. A pressão arterial deve ser avaliada três vezes, com 1-2 minutos de intervalo, devendo ser considerada a média das duas últimas medições. Na primeira medição, deve-se avaliar a pressão nos dois braços para detetar possíveis diferenças, e nas vezes seguintes usar-se o braço com o resultado mais elevado. Um valor de pressão arterial elevado isolado não faz o diagnóstico de HTA.⁽⁵⁻⁷⁾

A diabetes é uma doença metabólica crónica em que existem defeitos na ação da insulina e/ou uma deficiência desta, levando a que a concentração de glicemia no sangue esteja

permanentemente elevada. Existem três tipos principais de diabetes: tipo 1, tipo 2 e gestacional. Nos casos de diabetes do tipo 1 verifica-se uma destruição auto-imune das células β do pâncreas que impede a produção de insulina. A maioria dos casos de diabetes são do tipo 2, onde o pâncreas não produz insulina suficiente ou os tecidos não têm capacidade de responder à mesma. E temos ainda a diabetes gestacional quando o diagnóstico é feito no segundo ou terceiro trimestre de gravidez e desaparece após o parto.^(8,9)

Um dos testes de diagnóstico da diabetes é a medição da concentração de glicose no sangue em jejum ou 2 horas após refeição (glicemia pós-prandial).^(8,9) Os valores de referência para este método de diagnóstico são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Valores de referência da glicose em jejum e 2h após a refeição.^(8,9)

Classificação	Em jejum (mg/dL)	2h após a refeição (mg/dL)
Hipoglicemia	< 70	< 70
Normal	70 - 100	70 - 140
Pré-diabetes	100 - 126	140 - 200
Diabetes	> 126	> 200

Para realizar a medição é importante começar por desinfetar o dedo com álcool, e esperar que seque; picar o dedo do utente com o auxílio da lanceta e aproximar a tira de glicemia à gota de sangue. As tiras de glicemia devem ser manuseadas com cuidado, apenas quando necessário e com as mãos limpas.⁽⁹⁾

A atividade foi feita a 21 utentes do lar, 7 homens e 14 mulheres, com média de idades de 83 anos. Os resultados da medição da glicemia foram obtidos 2h após a refeição. Esta atividade trata-se de uma monitorização do estado de saúde e não de um rastreio uma vez que o objetivo destes é identificar pessoas saudáveis que têm maior risco de desenvolverem um problema de saúde ou uma condição de interesse, e a atividade foi realizada numa população com idade avançada em que a maioria já se encontra diagnosticada com HTA ou diabetes.⁽¹⁰⁾

Com o intuito de advertir os utentes e funcionários do lar para as problemáticas supracitadas, elaborei um panfleto (anexo 2) de forma a esclarecer os resultados obtidos e alertar para sintomas e medidas não farmacológicas.

Conclusão:

A nível pessoal esta atividade permitiu aperfeiçoar as minhas competências práticas de determinação destes parâmetros bioquímicos. Para além disso, foi uma excelente atividade de educação para a saúde que considero uma mais-valia para os utentes e restantes funcionários do lar uma vez que ficaram mais consciencializados sobre estes problemas de saúde e ficaram com um panfleto com informação científica útil que podem consultar sempre que necessário.

3.3. Atividade 3 – Preparação Individualizada da Medicação

Contextualização:

A Farmácia de Cesar disponibiliza o serviço de PIM desde 2017, abrangendo cerca de 300 utentes institucionalizados de 7 estruturas residenciais (Lar Residencial do Pisão, Lar Dr^a. Leonilda Matos, Lar de S. Manuel, Santa Casa da Misericórdia de Oliveira de Azeméis, Lar Residencial César de Pinho, Centro Social de Canelas e Espiunca e Fundação Manuel Brandão).

Um elevado número de utentes institucionalizados apresentam vários problemas de saúde pelo que consomem diariamente uma grande quantidade de medicamentos. Para garantir a efetividade e segurança do tratamento é necessário que os medicamentos sejam tomados corretamente, na dose correta e horário indicado. O seu uso inapropriado para além do desperdício, provoca riscos para a saúde, maior número de hospitalizações, morbilidade, mortalidade e diminuição da qualidade de vida.⁽¹¹⁾

Desenvolvimento:

A PIM é o serviço no qual o farmacêutico organiza os medicamentos dos utentes em dispositivos organizadores da terapêutica (DOT) de acordo com as prescrições médicas assim como as Boas Práticas para a Farmácia Comunitária, as Normas publicadas pela Ordem dos Farmacêuticos e a legislação aplicável.⁽¹¹⁾

Inicialmente, o processo era feito de forma manual por 2 farmacêuticos. No entanto, no início do presente ano a Farmácia de Cesar adquiriu um *robot* automático para facilitar o processo e poder continuar a servir outros membros da comunidade (anexo 3).⁽¹²⁾

Em ambos os métodos, a implementação do serviço deve começar com uma entrevista com o utente, cuidador ou responsável da instituição de forma a recolher a informação necessária sobre o doente, o esquema terapêutico atual e outras informações necessárias. Antes de iniciar o serviço é importante rever a terapêutica instituída para identificar e resolver problemas relacionados com a medicação (interações, duplicações, doses tóxicas, doses subterapêuticas, contraindicações, reações adversas...). Após análise do historial médico e terapêutico é feito um mapa terapêutico, também designado de *cardex*.⁽¹¹⁾

A PIM é preparada na farmácia por um farmacêutico e a supervisão e verificação é feita por outro, que conta as unidades de cada DOT e verifica se os medicamentos do mapa terapêutico e do rótulo coincidem com a preparação. A medicação é preparada para 7 dias, assegurando-a por um período aceitável. Esta é organizada de acordo com os horários da toma, sendo reacondicionada em embalagens tipo saco, selados de forma estanque e descartados após a sua utilização.⁽¹¹⁾

O DOT deve garantir a segurança, estabilidade e eficácia dos medicamentos. Desta forma, só podem ser reacondicionadas formas farmacêuticas unitárias sólidas, destinadas a serem administradas por via oral e que se mantenham estáveis no saco: comprimidos, comprimidos revestidos, de libertação modificada, gastroresistentes, cápsulas e cápsulas de libertação

modificada. As formas farmacêuticas que não garantam estabilidade não devem ser dispensadas no mesmo saco que a restante medicação, devendo ser mencionado no guia terapêutico que se encontram fora do mesmo e a sua posologia.⁽¹¹⁾

Sempre que haja alterações ao regime farmacoterapêutico, estas devem ser atualizadas no mapa terapêutico e transmitidas à equipa da farmácia, e passam a ter efeito a partir da preparação seguinte, salvo exceções de medicação temporária que requer início imediato.

Cada DOT apresenta uma etiqueta com as seguintes informações: código de identificação único com toda a informação do saco; nome do utente a quem se destina; data da toma e dia da semana; horário e pictograma da toma; quantidade de medicamento embalado e respetivo nome, dosagem e forma farmacêutica; detalhes do medicamento como a sua forma, cor, características que o distinguem (ranhura, letras e/ou números), número do lote e prazo de validade; quantidade total de medicamentos que estão embalados no saco; e logotipo da farmácia (anexo 3). O tamanho do saco pode ser ajustado consoante a quantidade de medicamentos que inclui.⁽¹²⁾

O serviço de PIM tem a vantagem de permitir controlar a adesão à terapêutica, evitar erros e esquecimentos da medicação, assim como evitar duplicações ou interações medicamentosas.⁽¹¹⁾

Relativamente às vantagens deste novo método em relação ao método anterior, o *robot* está integrado com os programas de gestão da farmácia, possibilitando a informatização dos dados, um melhor controlo de *stocks* e uma melhor gestão dos utentes, da medicação e posologia que estes fazem. Para além disso, a implementação desta tecnologia automática é um método mais simples, eficiente e seguro, que requer menos manipulação, permitindo uma economia de tempo de preparação e custos, um aumento da produtividade e taxas de erro mínimas.⁽¹²⁾

Outra vantagem deste método é a limpeza fácil e rápida que o *robot* oferece, sendo feita semanalmente à sexta-feira. Além disso, ocupa pouco espaço.⁽¹²⁾

Para os utentes abrangidos pela PIM, este método permite contornar a desvantagem que os métodos manuais proporcionam, como o facto do utente, gradualmente, perder o conhecimento dos medicamentos que está a tomar uma vez que nos *blisters* manuais não há indicação das substâncias ativas e doses; este novo método permite aos utilizadores associar as substâncias ativas e doses às características do medicamento (cor, forma...), conseguindo identificar para que serve cada medicamento. Além disso, este método garante flexibilidade uma vez que cada saqueta pode ser separada do resto do rolo, pelo que os utilizadores podem levar consigo a medicação de uma forma prática quando saem de casa.

No caso dos doentes institucionalizados, permite à instituição uma melhor gestão da terapêutica e dos resíduos de medicamentos bem como uma economia de tempo e recursos.⁽¹²⁾

Por fim, os novos *blisters* garantem a rastreabilidade dos lotes e dos prazos de validade, permitindo obter dados sobre o produto, que se revelam particularmente úteis em situações de alerta ou retirada de *stocks* do mercado.⁽¹²⁾

Conclusão:

A Farmácia de Cesar desempenha um papel muito importante nas estruturas residenciais contribuindo para assegurar a utilização correta, segura e efetiva dos medicamentos dos utentes. Uma vez que o método de PIM foi alterado, na primeira vez que os lares recebem os novos *blisters* é importante explicar e demonstrar à equipa de enfermagem e restantes funcionários como se utiliza este novo método, a etiquetagem usada e as condições de armazenamento. No Lar Residencial do Pisão acompanhei o farmacêutico responsável para também fazer parte do processo. Solicitei ainda que realizassem uma administração de forma a assegurar a correta utilização do sistema de dispensa. Aproveitei o momento para reforçar aos funcionários do lar a necessidade de fazerem cumprir a sequência e esquema terapêutico.

SECÇÃO B- Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu entre os dias 2 de maio e 30 de junho de 2023 no hospital da Luz Arrábida, do grupo Luz Saúde, sob supervisão da Dr^a. Inês Leal.

O hospital localiza-se no concelho de Vila Nova de Gaia, na Praceta de Henrique Moreira, nº150, e disponibiliza uma variedade de serviços, como unidade de cuidados intensivos, atendimento de urgências 24 horas, maternidade, pediatria, cirurgia de ambulatório, internamento e unidade de oncologia. O grupo Luz Saúde é constituído por 29 unidades de saúde distribuídas por Portugal Continental e Região Autónoma da Madeira: 14 hospitais privados, 14 clínicas privadas a operar em regime de ambulatório e 1 residência sénior.⁽¹³⁾

A direção técnica dos serviços farmacêuticos (SF) pertence à Dr^a. Alexandra Madureira. A equipa é ainda composta por 3 farmacêuticos, 3 TSDT e por um auxiliar de farmácia.

Os SF situam-se no Piso 1, à exceção do armazém de inflamáveis e gases medicinais (Piso 0), da unidade de preparação de citotóxicos (Piso 4) e do armazém de segurança (Piso 8). O piso 1 dos SF é composto pelo armazém, a sala de ensaios clínicos, o laboratório de preparação de medicamentos não estéreis, a sala de reembalagem de medicamentos, uma sala comum de trabalho e uma sala de trabalho exclusiva da direção técnica.

O horário de funcionamento é das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira, sendo que estão encerrados aos fins de semana e feriados. Desta forma, existe um armazém de segurança que contem um pequeno *stock* de medicamentos onde os enfermeiros podem recorrer em situações de emergência após o fecho ou durante o fim de semana.

Os sistemas informáticos utilizados são o *Farmis_OncoFarm*[®], utilizado em oncologia por médicos, farmacêuticos e enfermeiros, e o *X_Farma*[®], para as restantes operações.

2. Cronograma das atividades desenvolvidas

Ao longo do período de estágio tive oportunidade de observar e realizar as atividades que estão ao encargo dos SF, principalmente as que o farmacêutico hospitalar é responsável. Na tabela 4 encontram-se explanadas as principais atividades desenvolvidas.

Tabela 4. Cronograma das atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	Período	
	Maio	Junho
Receção e armazenamento de encomendas	X	X
Distribuição clássica e individual diária	X	X
Devolução de medicamentos	X	X
Observação da validação de prescrições médicas	X	X
Validação de prescrições médicas com supervisão	X	X
Observação da validação de protocolos de oncologia		X
Observação da manipulação de fármacos citotóxicos	X	X
Observação da preparação de não estéreis	X	X
Observação da reembalagem de medicamentos	X	X
Observação do circuito de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes	X	X
Observação da entrada e dispensa da medicação destinados aos ensaios clínicos	X	
Avaliação farmacocinética de antibióticos	X	X
Consulta farmacêutica		X
Realização do inventário		X

O primeiro contacto com os medicamentos de uso hospitalar foi através da preparação da Distribuição Clássica (DC) e da Distribuição Individual Diária (DID), o que me permitiu familiarizar com o espaço e a localização dos produtos. A DC consiste na separação da medicação que está em falta no *stock* de cada serviço clínico e que é solicitada semanalmente pelo enfermeiro responsável. Todos os dias de manhã é feita esta distribuição de acordo com o mapa semanal para cada serviço. A DID corresponde à separação da medicação para os doentes dos três pisos de internamento e para a unidade de cuidados intensivos de acordo com as prescrições médicas. Este procedimento é realizado diariamente assegurando a medicação para 24h de segunda a quinta-feira, e para 72h, às sextas-feiras. No dia seguinte, é feita a devolução da medicação que o doente não fez, quer devido a alterações da terapêutica quer por alta médica.

Antes de iniciar a DID é importante que seja feita a validação das prescrições médicas por parte dos farmacêuticos. Durante o estágio tive oportunidade de observar e, mais tarde, realizar, com supervisão, esta validação. O objetivo da validação é verificar se os fármacos, as doses, frequência e vias de administração prescritas estão adequadas para o utente, bem como se é necessário ajustar a dose. No caso dos antibióticos vancomicina e dos aminoglicosídeos

gentamicina e amicacina é feita a monitorização farmacocinética para o ajuste das doses de cada doente, diminuindo o risco de toxicidade e do aparecimento de resistências.

A unidade de preparação de citotóxicos foi uma área na qual estive em contacto durante o estágio. Esta unidade é responsável pela preparação da medicação oncológica para o hospital da Luz Arrábida, Póvoa de Varzim, Vila Real e Guimarães. A unidade está dividida em três salas: a sala de apoio à preparação dos citotóxicos (zona negra), onde observei a dupla verificação dos protocolos, a preparação dos tabuleiros com a medicação e materiais necessários à manipulação e o embalamento em sacos de transporte de citotóxicos para serem transportados até ao local de administração; a sala de preparação de citotóxicos (zona branca), onde é feita a manipulação dos fármacos e onde tive oportunidade de observar de perto o trabalho feito pelos TSDT; por fim, a zona cinzenta onde os TSDT colocam o equipamento de proteção individual (protetores de sapatos, luvas, touca, bata e máscara FFP2).

Antes da manipulação dos citotóxicos é necessário que haja uma validação farmacêutica dos protocolos de tratamento. É importante confirmar se o tratamento selecionado pelo médico é adequado ao doente e à neoplasia em causa, consultando fontes como o *BC Cancer* ou o *National Comprehensive Cancer Network*. É também importante calcular a dose e o volume dos fármacos e, em certos casos, a concentração final (no caso dos fármacos com intervalos de concentração final definidos). Posteriormente, é feita uma segunda verificação na zona negra por outro farmacêutico de forma a reduzir a probabilidade de erro.

Tive também a oportunidade de auxiliar na reembalagem dos medicamentos que se justifica quando na separação individualizada dos *blisters* não se consegue identificar a substância ativa, dose, forma farmacêutica, lote, validade e laboratório.

A dispensa dos psicotrópicos e estupefacientes é realizada num circuito à parte dos outros medicamentos, num processo controlado por farmacêuticos para evitar o abuso destas substâncias e o desenvolvimento de dependências. A dispensa dos produtos hemoderivados também requer uma via especial.

Atualmente, o hospital da Luz Arrábida faz parte de alguns ensaios clínicos, onde consegui acompanhar o processo inerente à recolha e dispensa da medicação. Realizei o curso “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)” de forma a compreender os princípios de Boas Práticas Clínicas que devem ser aplicadas num ensaio clínico para garantir a segurança dos participantes e a integridade e validade dos dados.

O hospital disponibiliza o serviço de consulta farmacêutica aos doentes que fazem quimioterapia oral. Durante a consulta é entregue a medicação necessária até à consulta seguinte, são dadas informações sobre a posologia e modo de administração, o que fazer se falhar uma dose, alertar para efeitos secundários mais frequentes, bem como avaliar interações entre medicamentos e a necessidade de terapias profiláticas. Em cada consulta é feita uma avaliação da

adesão à terapêutica, a existência de efeitos adversos e a necessidade de modificar a dose, consoante a evolução do tratamento.

Durante os dias 13 e 14 de junho colaborei na realização do inventário com o objetivo de quantificar os produtos em *stock* e de detetar possíveis erros. Este é um procedimento que é realizado semestralmente nos SF e em todos os serviços clínicos.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Monitorização farmacocinética da vancomicina – caso clínico

Contextualização:

O hospital Luz Arrábida realiza ensaios de monitorização da concentração da vancomicina que tem como objetivo otimizar a eficácia terapêutica através da individualização posológica, para além de reduzir o aparecimento de resistências e a toxicidade deste fármaco.^(14, 15)

Desenvolvimento:

A vancomicina é um antibiótico glicopéptido tricíclico, utilizado para tratar e prevenir várias infeções provocadas por bactérias gram-positivas, sobretudo como agente de primeira linha no tratamento de infeções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).^(15, 16) Por ser um antibiótico de largo espetro de ação, também apresenta papel bactericida contra *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. e *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina.⁽¹⁶⁾ Apesar de muito utilizada, a monitorização é essencial uma vez que este fármaco apresenta uma margem terapêutica estreita, variabilidade farmacocinética inter e intra-individual, isto é, variáveis como a idade, o peso, sexo ou a função renal condicionam a farmacocinética, e efeitos adversos (ototoxicidade, nefrotoxicidade, *red man syndrome*...) que suscitam preocupação.^(16, 17)

Níveis subterapêuticos contribuem para o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes e à ineficácia do tratamento, enquanto níveis supratrapêuticos estão associadas a um risco de nefrotoxicidade.^(15, 18) Estudos *in vitro* em animais indicam que a nefrotoxicidade da vancomicina resulta da acumulação do fármaco nas células dos túbulos proximais, o que desencadeia *stress* oxidativo e apoptose celular, levando a isquemia do túbulo proximal renal e dano agudo.^(16, 19) O risco de lesão renal aumenta em função da intensidade e da duração da exposição à vancomicina.^(16, 18, 19)

Por tudo isto, esta monitorização é recomendada em doentes com elevado risco de nefrotoxicidade, com função renal diminuída ou instável, infeções graves por MRSA ou que estejam a fazer terapias prolongadas (≥ 3 dias).⁽¹⁹⁾

O melhor parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico que prevê a eficácia deste antibiótico é a relação entre a área sob a curva no período de 24h (AUC₂₄) e a concentração mínima inibitória (MIC - *minimum inhibitory concentration*). Isto demonstra que o efeito antibacteriano da vancomicina é dependente do tempo e da concentração, ou seja, a sua eficácia é determinada pela extensão do tempo de concentração acima da MIC necessária para a morte das bactérias.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

A primeira diretriz de consenso para a monitorização da vancomicina surgiu em 2009, a qual preconizava valores AUC₂₄/MIC, para uma MIC de 1 mg/L, maior ou igual a 400, para infeções graves por MRSA.^(15, 17-19) No entanto, como a AUC₂₄ não é determinada por rotina na

prática clínica, as *guidelines* recomendavam a substituição deste parâmetro pela manutenção das concentrações mínimas entre 10 a 15 mg/L, para infeções não graves, e entre 15 a 20 mg/L, para infeções graves.^(15, 18) Esta simplificação da monitorização apoiava-se no facto de que uma concentração mínima dentro deste intervalo quase sempre garantia uma AUC_{24}/MIC igual ou superior a 400.^(15, 18, 19) Além disso, este marcador era prático de utilizar e requeria apenas 1 amostra colhida em vale, antes da 4ª dose.⁽¹⁵⁾ No entanto, posteriormente, verificou-se que este método seria uma estimativa imprecisa da AUC_{24} uma vez que mesmo apresentando concentrações mínimas dentro das preconizados, os níveis de AUC_{24} levavam a uma superexposição à vancomicina e incidência da nefrotoxicidade.^(15, 17-19)

Desta forma, em 2020, foi feita uma revisão com base em evidências atuais que indicam a monitorização do parâmetro AUC_{24} como a forma mais precisa e segura. Recomendam que os valores de AUC_{24}/MIC devem estar entre 400 e 600 mg.h/L, assumindo uma MIC de 1 mg/L. Este marcador permite alcançar uma eficácia clínica semelhante mas com menor risco de nefrotoxicidade.^(15, 17-19)

Esta monitorização deve começar 24 a 48h após o início da terapêutica e deve ser repetida consoante a estabilidade do doente.⁽¹⁸⁾

A colheita do pico de concentração sanguínea deve ser feita 1 a 2h após o final da administração, enquanto a amostra de vale, 30 minutos, ou menos, antes da próxima administração, de forma a garantir que o vale reflete a concentração mais baixa. Idealmente, a colheita do pico e do vale deve ser relativa à mesma administração, não podendo haver administração de vancomicina entre as duas colheitas. As falhas que surjam durante a colheita levam a ajustes de doses imprecisos e errados.⁽¹⁸⁾

Para estimar o valor de AUC_{24} , a melhor abordagem envolve o uso de programas de *software* com métodos *bayesianos*, recorrendo, a pelo menos uma concentração em vale, mas preferivelmente duas, ou, em alternativa, um vale e um pico. Este *software* permite obter estimativas deste e de outros parâmetros farmacocinéticos uma vez que combina dados farmacocinéticos populacionais com informações específicas do doente (idade, função renal, concentração determinada do fármaco...). A população de referência deve ter características semelhantes ao doente alvo da monitorização de forma a estimar uma dose e frequência de administração ideal.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

O doente apresentava uma peritonite complicada, tendo iniciado o tratamento com uma dose de 1000 mg a cada 12 horas. Após a terceira administração foi pedido por parte dos SF e do médico, a recolha de sangue para avaliar a farmacocinética. A colheita de sangue cumpriu as condições necessárias, mencionadas anteriormente. Posteriormente, os dados foram introduzidos no *software* TDMx, chegando à conclusão que a razão AUC_{24}/MIC estava fora da margem terapêutica e com valores subterapêuticos. Desta forma, foi realizada uma intervenção farmacêutica no sentido de corrigir a dosagem para 1500 mg a cada 12 horas. Foi solicitada uma

nova reavaliação da concentração sanguínea após 2 dias da intervenção. Nessa segunda avaliação, verificou-se que a dose não estava adequada, sendo feito um novo ajuste para 1100 mg a cada 8 horas. Três dias após, numa nova recolha, os níveis séricos do fármaco encontravam-se dentro da margem terapêutica (figura 1).

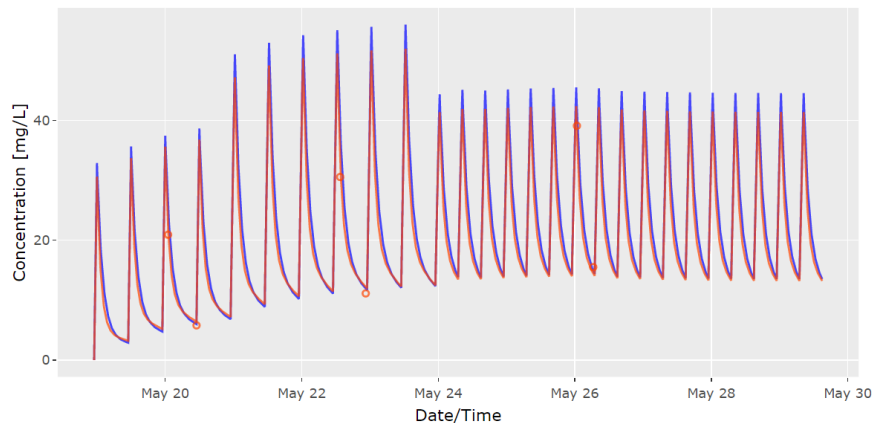


Figura 1. Concentração sérica de vancomicina, em mg/L, ao longo da administração.

Conclusão:

A eficácia da vancomicina depende de parâmetros farmacocinéticos. Desta forma, a implementação deste método é essencial para garantir o uso racional do medicamento uma vez que uma dose desadequada pode conduzir à falha terapêutica, a toxicidade e ao desenvolvimento de microrganismos resistentes a este fármaco.^(18, 19)

3.2. Atividade 2 – Validação de protocolo oncológico

Contextualização:

Quando um novo protocolo de tratamento oncológico é prescrito este é previamente validado pelos SF de forma a garantir que o tratamento e a dose prescrita são adequados à patologia e ao doente em questão. Este protocolo em particular era relativo a um doente do sexo masculino, com 72 anos, 82 kg e 172 cm, e estava direcionado para um glioblastoma, IDH-*wildtype*, grau 4 da Organização Mundial de Saúde. O regime de tratamento que foi prescrito pelo médico consiste na administração de temozolomida (TMZ) juntamente com radioterapia e, posteriormente, como tratamento em monoterapia.

Desenvolvimento:

A TMZ é um agente alquilante do DNA que atua como um pró-fármaco. Devido à sua natureza lipofílica e ao tamanho reduzido tem a capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica. Após administração oral, o pró-fármaco é absorvido no trato gastrointestinal, sofrendo, de seguida, hidrólise espontânea a pH fisiológico, formando o composto ativo 3-metil-(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). Os tumores cerebrais geralmente apresentam um pH mais alcalino do que o tecido saudável, o que favorece esta ativação no tecido tumoral. A citotoxicidade do MTIC deve-se à adição de grupos metil (alquilação) em várias bases, mas principalmente na posição O6 e N7 da guanina e N3 da adenina. A alquilação da posição O6 da guanina provoca a inserção de uma timina em vez de uma citosina, formando um par de bases incompatíveis, levando à apoptose uma vez que os mecanismos de reparação celular não são capazes de se ajustar à base metilada.⁽²⁰⁻²³⁾

O protocolo proposto é indicado em situações de glioblastoma recém-diagnosticado de todas as variantes assim como em outros tipos de tumores do sistema nervoso central. Os doentes para serem elegíveis ao tratamento devem ter idade inferior a 70 anos, uma função renal e hepática adequada, *status* de desempenho de *Karnofsky* maior que 50 e ECOG 0-2.⁽²⁴⁾

O tratamento é dividido em duas partes: a fase concomitante e fase de monoterapia. Na primeira fase, a TMZ é administrada diariamente por via oral, durante 42 dias (ou no máximo 49 dias), numa dose de 75 mg/m², concomitante com radioterapia focal (60 Gy em frações de 2,0 Gy).^(24, 25) Nesta fase não se recomendam reduções da dose, devendo ser decidido semanalmente a interrupção temporária ou a suspensão permanente do tratamento, de acordo com os critérios de toxicidade hematológicos e não hematológicos (tabela 5).⁽²⁴⁻²⁶⁾

Tabela 5. Interrupção ou suspensão da administração de TMZ durante a fase concomitante.⁽²⁶⁾

Toxicidade	Interrupção da TMZ	Suspensão da TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Número de plaquetas	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
CCT - toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 2	CCT Grau 3 ou 4

Se houver interrupção do tratamento, este pode ser retomado na mesma dose, se as seguintes condições forem cumpridas: contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; número de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; critérios comuns de toxicidade (CCT) - toxicidade não hematológica $\leq$ Grau 1 (exceto para alopecia, náuseas e vômitos). O tratamento pode também ser prolongado até 49 dias se as condições supracitadas forem cumpridas.⁽²⁶⁾

Posteriormente, é feita uma pausa de 4 semanas, seguindo-se a segunda fase, na qual a TMZ é administrada em monoterapia durante 6 ciclos de 28 dias cada. No ciclo 1, a dose é de 150 mg/m^2 , uma vez por dia, durante 5 dias, seguindo-se 23 dias sem tratamento. Nos ciclos seguintes, a dose pode ser aumentada para 200 mg/m^2 , se não houver toxicidade (tabela 6).^(24, 26, 27)

Tabela 6. Níveis de dose da TMZ.⁽²⁶⁾

Nível de dose	Dose de TMZ	Observações
-1	$100 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$	Redução de dose por motivo de toxicidade
0	$150 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$	Dose inicial no ciclo 1
+1	$200 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$	Dose a partir do ciclo 2, se ausência de toxicidade

Se no segundo ciclo a dose for aumentada para 200 mg/m^2 , esta deve manter-se nos ciclos subsequentes, exceto se ocorrer toxicidade (tabela 7). Caso não ocorra esta evolução, o aumento não deve ser considerado posteriormente.^(24, 26, 27)

Tabela 7. Redução da dose ou suspensão da administração durante a fase de monoterapia.⁽²⁶⁾

Toxicidade	Redução posológica em 1 nível de dose	Suspender a TMZ
Contagem absoluta de neutrófilos	$< 1,0 \times 10^9/L$	Suspender a TMZ se: - o nível de dose -1 ainda provocar toxicidade inaceitável - o mesmo Grau 3 de toxicidade não hematológica verifica-se após redução da dose
Número de plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	
CCT - Toxicidade não hematológica (exceto para alopecia, náuseas, vômitos)	CCT Grau 3	CCT Grau 4

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras, em jejum (pelo menos uma hora antes ou duas horas depois das refeições), e sempre à mesma hora. A cápsula é também aconselhada 1h antes da radioterapia.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Este tratamento é considerado com emetogenicidade moderada a alta, pelo que é necessária pré-medicação antiemética para controlar as náuseas e vômitos. A profilaxia pode ser feita 60 minutos antes da TMZ ou após a sua toma, com um antagonista dos recetores de serotonina (5-HT₃), por exemplo, o granisetrom (2 mg). Recomenda-se também a profilaxia com laxantes de forma a prevenir a obstipação induzida pelos antagonistas 5-HT₃. É também recomendada profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* na primeira fase uma vez que estes doentes imunodeprimidos apresentam risco de desenvolvimento destas infeções oportunistas; o agente de primeira linha é a associação trimetoprim + sulfametoxazol. Além disso, há risco de reativação de infeções pelos vírus da hepatite B durante o tratamento pelo que os doentes com serologia positiva para hepatite B ou com doença ativa devem ser monitorizados e tratados adequadamente.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Antes de iniciar o tratamento e periodicamente são necessárias análises bioquímicas e hemograma para o ajuste de dose. Para além disso, é importante realizar testes de gravidez regularmente em mulheres em idade reprodutiva e sexualmente ativas uma vez que este tratamento pode ter efeitos nocivos na fertilidade, gravidez e lactação. Os doentes são aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e pelo menos 6 meses após a sua conclusão.⁽²⁶⁾

Conclusão:

Para a validação deste protocolo consultei a plataforma eviQ e *BC Cancer*, na qual concluí que o esquema terapêutico e as doses estavam adequadas para o doente e neoplasia em questão. Apesar de não recomendarem este esquema terapêutico a doentes com mais de 70 anos devido ao

risco aumentado de neutropenia e trombocitopenia, o tratamento é realizado desde que sejam consideradas medidas de precaução e monitorização do seu estado de saúde.

3.3. Atividade 3 – Uso da vancomicina oral no tratamento de infecções por *Clostridium difficile*

Contextualização:

Durante a validação de uma prescrição médica apercebi-me da utilização da vancomicina por via oral sendo esta comercializada sob a forma farmacêutica de pó para solução para perfusão.

Desenvolvimento:

Os medicamentos à base de vancomicina são de uso exclusivo hospitalar e estão aprovados para administração por via intravenosa ou oral. A forma de administração depende do tipo e da localização da infecção. A maioria das vezes é utilizada por via intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas como endocardites infecciosas, pneumonias adquiridas na comunidade ou no hospital, infecções complicadas dos tecidos moles, ossos e articulações, meningites bacterianas agudas ou bacteriêmias associadas às infecções referidas.⁽²⁸⁾ No entanto, o Infarmed autoriza a utilização das formulações parentéricas para administração por via oral apenas para o tratamento de infecções por *Clostridium difficile* (Circular Informativa n.º 073/CD/550.20.001, de 09-06-2017).⁽²⁸⁾

C. difficile é uma bacilo gram-positivo anaeróbio, produtor de esporos e toxinas, e que causa a maioria dos casos de colite associada a antibióticos, com significativa morbidade e mortalidade. A bactéria é transmitida por via fecal-oral através da ingestão dos esporos e a infecção é frequentemente adquirida em ambiente hospitalar, onde o organismo predomina em objetos e superfícies inertes.⁽²⁹⁻³¹⁾

A bactéria faz parte da microbiota intestinal e a infecção ocorre quando há desregulação desta, criando um ambiente favorável à replicação bacteriana e à libertação de toxinas (enterotoxina ou toxina A e citotoxina ou toxina B), que provocam lesão e inflamação da mucosa.⁽²⁹⁻³¹⁾

Os fatores de risco para a colonização deste patógeno incluem a utilização de agentes farmacológicos, como antibióticos e inibidores da bomba de protões, idade avançada, imunossupressão, permanência prolongada em unidades de saúde e certas comorbilidades, como doenças inflamatórias intestinais e doença renal crónica. A exposição a antibióticos é o principal fator de risco para a proliferação de *C. difficile*, embora possa ocorrer infecção na sua ausência, com menos frequência; cefalosporinas de terceira e quarta geração, fluoroquinolonas, carbapenemos e clindamicina são os antibióticos mais frequentemente associados. A frequência e gravidade das infecções associadas a *C. difficile* aumentaram nas últimas décadas como consequência do uso generalizado de antibióticos de largo espectro e do crescente número de doentes imunocomprometidos, tornando-se uma das infecções hospitalares mais comuns.⁽²⁹⁻³¹⁾

O quadro clínico pode variar de portador assintomático, passando por vários graus de diarreia, até colite mais grave, que, se não for tratada, pode ser fatal.^(29, 30) O objetivo do tratamento para além de tratar a infecção é de prevenir a doença grave e recorrente.⁽³²⁾ O tratamento mais comum

consiste em interromper o antibiótico que desencadeou a infecção (para diminuir o risco de recorrência), iniciar com outro fármaco com atividade *C. difficile*, e implementar medidas de controlo da infecção.^(32, 33)

O tratamento padrão incluiu os antibióticos metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina, e a escolha da terapia baseia-se no tipo de episódio (primário ou recorrente), no número de recorrências anteriores e na presença de infecção fulminante.^(32, 33) Embora o metronidazol tenha sido utilizado durante muito tempo como fármaco de primeira linha, evidências recentes sugerem o aumento de resistências e que a eficácia da vancomicina é superior. Já a fidaxomicina mostrou uma eficácia comparável à vancomicina, pelo que ambas podem ser utilizados em casos de doença não severa ou severa. O metronidazol é reservado quando os fármacos anteriores não estão disponíveis ou associado à vancomicina em situações de doença fulminante.⁽³³⁾

Para estas situações, a vancomicina deve ser administrada por via oral uma vez que a administração intravenosa não é eficaz. Devido ao tamanho da molécula e às suas propriedades físico-químicas, a vancomicina oral é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, provocando concentrações séricas mínimas ou indetetáveis. No entanto, a extensão da absorção sistémica da vancomicina oral pode ser aumentada na presença de fatores como insuficiência renal, inflamação da mucosa intestinal, altas doses (500 mg ou mais a cada 6 horas) ou terapia prolongada (> 10 dias). Desta forma, pode ocorrer absorção sistémica da vancomicina oral em doentes com infeções gastrointestinais, podendo resultar em concentrações séricas terapêuticas.⁽³⁴⁾

A dose recomendada de vancomicina oral é de 125 mg (criança: 10 mg/kg até 125 mg), a cada 6 horas, durante 10 dias. Em casos mais graves, pode ser aumentada para 500 mg a cada 6 horas, durante 10 dias. A dose deve ser ajustada em pacientes com função renal comprometida. A dose máxima diária não deve exceder 2 g.^(32, 33, 35)

Em Portugal não se encontram autorizadas formas farmacêuticas orais de vancomicina, pelo que é utilizado o conteúdo dos frascos das formulações parentéricas para administração por via oral.⁽²⁸⁾ A dose pode ser reconstituída em 30 mL de água e ingerida, de imediato, pelo doente ou administrada por sonda nasogástrica. No caso das crianças, pode-se adicionar, no momento da administração, xaropes comuns com aroma com o objetivo de melhorar o sabor da solução. A solução final deve apresentar-se visualmente límpida, clara e incolor.⁽³⁵⁾

A infecção por *C. difficile* requer a monitorização das concentrações séricas uma vez que há um maior risco de reações adversas decorrentes da absorção aumentada da vancomicina oral. Para além disso, o próprio antibiótico para o tratamento também altera a microbiota intestinal, aumentando o risco de infecção. Desta forma, é aconselhável a sua utilização de forma prudente.⁽³⁴⁾

Conclusão:

Esta atividade demonstra a importância dos farmacêuticos na implementação de programas de gestão de antibióticos de modo a garantir o seu uso adequado, diminuir a incidência de infeções por *C. difficile* e otimizar a saúde e segurança dos doentes internados.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: Utilização de canabinoides no tratamento de doentes oncológicos

1. Introdução

Nos últimos anos foram reconhecidas as vantagens da utilização de canabinoides como opção terapêutica para várias condições médicas. A utilização de canabinoides por doentes oncológicos aumentou significativamente devido aos benefícios comprovados para o tratamento paliativo dos efeitos adversos associados ao tratamento oncológico.⁽³⁶⁾ Os doentes com cancro apresentam múltiplos sintomas e, para tal, utilizam diferentes medicamentos para cada sintoma; estes compostos, por serem abrangentes para vários sintomas, tornam-se numa opção terapêutica eficaz e segura.⁽³⁷⁾

A crescente utilização para fins medicinais faz com que muitos doentes procurem aconselhamento sobre este potencial uso terapêutico. Desta forma, é necessário que todos os profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, consigam analisar os seus benefícios e riscos para aconselhar adequadamente e para fazer uma boa apreciação clínica.⁽³⁶⁾ Em 2019 o INFARMED criou o Gabinete da Canábis Para Fins Medicinais. Mais tarde, em 2023, a canábis para fins medicinais tornou-se legal e a venda em farmácias tornou-se uma realidade.⁽³⁸⁾ Com isto, os farmacêuticos devem estar constantemente atualizados para, quando surgirem dúvidas, conseguirem esclarecer.⁽³⁶⁾

Neste trabalho serão abordados conhecimentos gerais sobre a planta, o sistema endocanabinoide, fitocanabinoides, canabinoides sintéticos, bem como regulamentação e indicações terapêuticas dos medicamentos comercializados em Portugal. De seguida, irei abordar o uso de canabinoides na prevenção de náuseas e vômitos associados ao uso de agentes antineoplásicos, na diminuição da dor e na estimulação do apetite.

De forma a esclarecer esta temática à equipa da Farmácia de Cesar, preparei uma formação (anexo 4) com o intuito de que estes sejam capazes de esclarecer as dúvidas dos utentes da farmácia.

2. A planta *Cannabis*

Cannabis é um género de planta, da família *Cannabaceae*, que inclui três espécies: *sativa* L, *indica* Lam e *ruderalis* Janisch. A planta é originária do centro-oeste do continente asiático, sendo cultivada em regiões equatoriais e tropicais e amplamente distribuída pelo mundo.⁽³⁹⁾

Desde a antiguidade que a planta é utilizada para fins espirituais, recreativos, medicinais e fonte de fibra têxtil. A sua utilização evoluiu nas últimas décadas, sendo, atualmente, aprovada em muitos países para uso recreativo e medicinal.^(36, 37)

Trata-se de uma mistura complexa de bioativos com mais de 500 compostos químicos diferentes, sendo que a maioria são agrupados no grupo dos canabinoides.⁽³⁶⁾ Canabinoides é a designação genérica para as substâncias que ativam os recetores canabinoides, sendo classificados de acordo com a sua origem. Aqueles que são extraídos diretamente na planta são designados de

fitocanabinoides. Após a descoberta destes compostos, foram identificados outros tipos: os endocanabinoides, que são produzidos endogenamente pelo Homem e outros mamíferos; e os canabinoides sintéticos, que são sintetizados em laboratório e utilizados para pesquisa e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.^(37, 40)

Além dos fitocanabinoides, a planta contém também terpenos (por exemplo, limoneno) que contribuem para os diferentes odores e sabores das diferentes estirpes.⁽⁴¹⁾ Apresenta ainda compostos fenólicos como flavonóides (quercetina), estilbenos (dihidroresveratrol), lignanas (siringaresinol), alcalóides (muscarina), entre outros. Estes compostos são dotados de benefícios terapêuticos tais como propriedades antimicrobianas, antioxidante, anti-inflamatória e anti-histamínica.⁽⁴⁰⁾

Existe uma grande variedade de estirpes disponíveis no mercado com composições e concentrações variáveis. Estas devem-se às condições ambientais que as plantas são expostas na natureza, e afetam a sua potência, farmacocinética e respostas biológicas e fisiológicas que produzem. Além disso, as respostas que são produzidas pela planta inteira ou por extratos são diferentes das respostas produzidas pelos fitocanabinoides individuais.⁽⁴⁰⁾

3. Sistema endocanabinoide

Em 1990, foi descoberto um novo sistema de sinalização no qual os canabinoides exercem os seus efeitos farmacológicos. O sistema endocanabinoides (ECS) é um sistema biológico responsável pela regulação e controlo de inúmeros processos fisiológicos.⁽⁴²⁾

O ECS é constituído por 3 componentes principais: recetores canabinoides distribuídos por todo o corpo; endocanabinoides derivados de lípidos, que funcionam como agonistas desses recetores; e as enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação.^(40, 43)

Este é o único sistema de sinalização de neurotransmissores que funciona de forma retrógrada, isto é, as células pós-sinápticas libertam endocanabinoides contra o fluxo normal, para atuar nos recetores pré-sinápticos das células-alvo.^(39, 43)

3.1. Recetores canabinoides

Os recetores canabinoides pertencem à família de recetores acoplados à proteína G de 7 domínios transmembranares e são amplamente distribuídos por todo o corpo.⁽⁴¹⁾ Uma vez que se trata de recetores acoplados à proteína G, a ativação destes conduz à dissociação da subunidade $G-\alpha$ e do dímero $G-\beta\gamma$. A subunidade $G-\alpha$ inibe vias da adenosina monofosfato cíclica e a $G-\beta\gamma$ regula as proteínas quinases ativadas por mitógenos, envolvidas na expressão de genes da função celular.⁽³⁶⁾

Os recetores CB1 foram identificados em 1991 e são predominantemente expressos no sistema nervoso central (SNC), embora estejam presentes noutros órgãos e tecidos periféricos, em menor expressão.^(36, 37) O CB1 é um heteroreceptor pré-sináptico que afeta a libertação de neurotransmissores e mantém o equilíbrio entre a inibição e excitação neuronal. Além disso,

regula funções como a memória a curto prazo, humor, sono, apetite, percepção do tempo e sensação de dor, sendo responsável pelo aparecimento dos efeitos psicotrópicos.⁽³⁶⁾

Os receptores CB2, caracterizados em 1993, encontram-se a nível periférico, principalmente nas células e tecidos do sistema imunológico e células da linha hematopoiética.⁽³⁷⁾ Também estão presentes, em baixas concentrações, no SNC e no sistema digestivo. Dada a sua alta expressão no sistema imunológico, acredita-se que estes receptores desempenham um papel na imunomodulação, podendo influenciar a dor, inflamação e o dano tecidual.⁽³⁶⁾ Estes receptores são responsáveis pela inibição da libertação de citocinas e migração de neutrófilos e macrófagos. Assim, a sua ativação medeia efeitos imunossupressores, atenuando a resposta inflamatória autoimune e limitando a lesão tecidual.⁽⁴⁴⁾

Os canabinoides interagem principalmente com os receptores CB1 e CB2. No entanto, estas são moléculas pleiotrópicas, isto é, têm a capacidade de interagir com outros receptores de proteína G (GPR55, GPR18 e GPR119), receptores de serotonina, receptores de potencial transitório vanilóide (TRPV1 e TRPV2), receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR α e PPAR γ) e receptores nicotínicos.⁽⁴²⁾

3.2. Endocanabinoides e enzimas responsáveis pela síntese/degradação

Os endocanabinoides são derivados do ácido araquidónico, e os mais conhecidos e estudados são o N-araquidonil-etanolamina ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG).⁽³⁷⁾ Encontram-se a nível do sistema nervoso e imunológico de animais e humanos. São sintetizados a partir dos fosfolípidos da membrana plasmática nos neurónios pós-sinápticos, em consequência da ativação de receptores acoplados à proteína G.⁽⁴³⁾

Aquando da sua síntese, os endocanabinoides movem-se de forma retrógrada, da região pós-sináptica para a pré-sináptica, ligando-se aos receptores canabinoides no neurónio pré-sináptico. A ativação destes receptores inibe a libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos, assim como diminui a excitação neuronal e a despolarização normalmente induzida nos neurónios pós-sinápticos. O efeito que se observa a jusante depende se o neurotransmissor é excitatório (por exemplo, glutamato) ou inibitório (por exemplo, ácido γ -aminobutírico - GABA).^(44, 45)

O AEA é formado a partir de N-acil-fosfatidiletanolamina através da fosfolipase D específica e o 2-AG é formado a partir do diacilglicerol pela DAG lipase α ou β . Estas substâncias são absorvidas pelas células e, posteriormente, degradadas: o AEA é degradado pela amida hidrolase de ácidos gordos (FAAH) em ácido araquidónico livre e etanolamina; e o 2-AG é hidrolisado pela monoacilglicerol lipase em ácido araquidónico e glicerol.^(41, 42)

O AEA é um agonista parcial de alta afinidade dos receptores CB1 e praticamente inativo nos receptores CB2. Por outro lado, o 2-AG é um agonista total dos dois receptores com uma afinidade baixa a moderada. Para além disso, têm a capacidade de interagir com outros tipos de receptores: por exemplo, o TRPV1 quando ativado pelo AEA, assume um papel na transmissão sináptica e na regulação da dor.⁽³⁷⁾

4. Fitocanabinoides

Pelo menos 100 compostos encontrados na planta *Cannabis* são designados de fitocanabinoides, moléculas orgânicas altamente lipofílicas, com uma estrutura terpenofenólica no carbono da posição 21.^(37, 40) Estes compostos são sintetizados naturalmente na planta e, quando consumidos, interagem com vários recetores do organismo (recetores canabinoides, opióides, serotoninérgicos, adrenérgicos) e produzem efeitos psicotrópicos ou terapêuticos.⁽³⁷⁾ Devido à sua semelhança com os endocanabinoides, os canabinoides presentes na planta produzem os seus efeitos através da interação com os recetores CB1 e CB2.⁽⁴⁰⁾

De acordo com sua estrutura central, os canabinoides podem ser classificados em diferentes tipos. Os canabinoides mais abundantes e farmacologicamente relevantes são o Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) e o canabidiol (CBD).⁽³⁷⁾ Ambos são produzidos naturalmente a partir de um precursor comum, o ácido canabigerólico (CBGA), que origina os ácidos carboxílicos, ácido Δ -9-tetrahydrocannabinólico (THCA) e ácido canabidiólico (CBDA). Na planta, os canabinoides existem principalmente na forma destes precursores carboxílicos. Estes compostos sofrem descarboxilação pela luz ou calor e produzem o Δ -9-THC e o CBD.⁽³⁶⁾ Esta descarboxilação ocorre gradualmente na planta seca, podendo ser acelerada com aquecimento, obtendo-se maior potência e afinidade de ligação aos recetores canabinoides para alcançar os efeitos farmacológicos (figura 2).⁽⁴⁰⁾

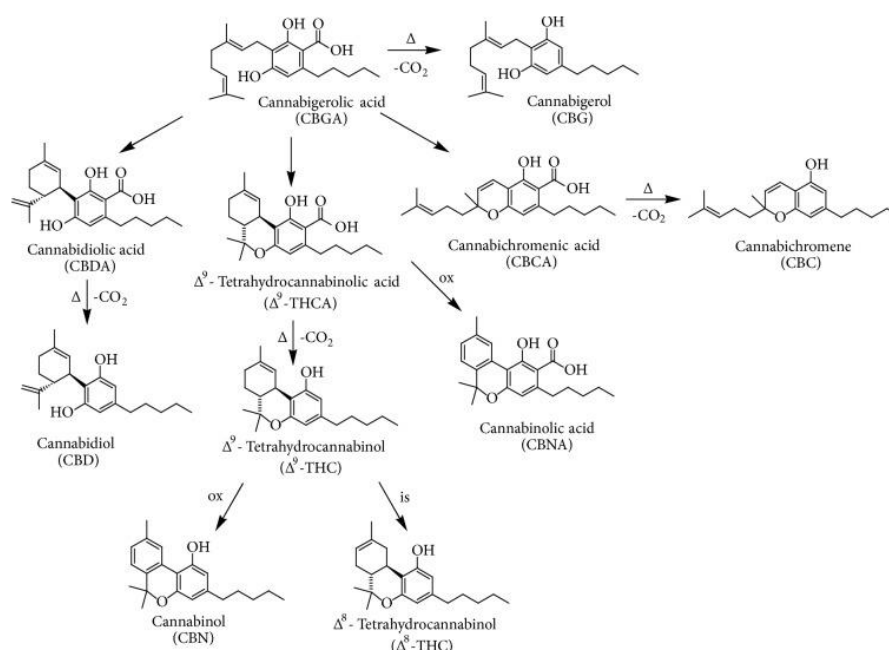


Figura 2. Processo de biossíntese de Δ -9-THC e CBD (adaptado de ⁽⁴⁰⁾).

O Δ -9-THC é sintetizado no interior dos tricomas glandulares das flores, folhas e brácteas da planta feminina.⁽⁴¹⁾ Trata-se de um análogo da AEA, sendo, portanto, agonista parcial dos recetores CB1 e CB2.⁽³⁶⁾ A ativação do recetor CB1 pelo Δ -9-THC simula os efeitos dos endocanabinoides, inibe a libertação dos neurotransmissores, resultando nos efeitos psicotrópicos

associados ao uso de *Cannabis* (hipolocomoção, hipotermia, catalepsia e analgesia) de forma dose-dependente. Além disso, tem ainda ações neuroprotetoras, antiespasmódicas, anti-inflamatórias, analgésica, relaxamento muscular, inibição da emese e estimulação do apetite.⁽⁴²⁾

O CBD é o segundo fitocanabinoide mais prevalente na planta. Tem pouca afinidade para qualquer um dos recetores, mas acredita-se que exerça a sua ação ativando indiretamente o sistema endocanabinoide e outros alvos, em altas concentrações. Trata-se de um agonista parcial do CB2 e apresenta uma afinidade 100 vezes menor que o Δ -9-THC para os recetores CB1, sendo desprovido de atividade psicotrópica. Uma vez que não é psicoativo e não afeta as funções motoras e cognitivas, torna-se atrativo como opção terapêutica. Evidências demonstram que possui atividade anti-inflamatória, propriedades neuroprotetoras e ansiolíticas. Por fim, o CBD possui também propriedades anticonvulsivantes, analgésicas e imunomoduladoras que ainda não têm um mecanismo claro e específico.⁽⁴²⁾

Além disso, ambos os compostos têm capacidade antioxidante devido às suas estruturas fenólicas e à presença de grupos hidroxilo.⁽⁴⁶⁾

Quando o Δ -9-THC e o CBD estão nas proximidades do recetor CB1, o CBD atua como um modulador alostérico negativo. Esta inibição alostérica do CBD impede que o Δ -9-THC se ligue aos recetores CB1, reduzindo o efeito intoxicante da interação normal do Δ -9-THC.^(36, 42)

Além disso, a planta contém outras substâncias orgânicas, por exemplo o canabinol e o Δ -8-tetrahidrocanabinol, desprovidos de efeitos psicoativos.⁽⁴²⁾

5. Canabinoides sintéticos

Após o isolamento e caracterização do Δ -9-THC e CBD, foram desenvolvidos os canabinoides sintéticos, com o objetivo de investigar possíveis efeitos terapêuticos e estudar a farmacologia do recetor canabinoide.⁽⁴⁷⁾

Estes compostos foram desenvolvidos pelas indústrias farmacêuticas com o objetivo de serem utilizados em diversas patologias uma vez que apresentam semelhanças estruturais com os fitocanabinoides. Desta forma, atuam nos mesmos recetores do sistema endocanabinoide.⁽⁴⁷⁾

No entanto, apresentam algumas diferenças em relação aos compostos presentes nas plantas. Em primeiro lugar, o Δ -9-THC da planta natural é considerado um agonista parcial dos recetores canabinoides, enquanto os canabinoides sintéticos são agonistas totais com maior afinidade para esses recetores. Isto faz com que os canabinoides sintéticos sejam associados a maiores taxas de toxicidade do que os fitocanabinoides, o que se traduz num grave problema de saúde pública devido ao seu uso crescente, à toxicidade imprevisível e uso abusivo.⁽³⁷⁾

Em segundo lugar, os compostos sintéticos contêm aditivos, conservantes e outras substâncias adicionais que podem alterar os efeitos pretendidos e induzir maior efeito psicoativo.⁽³⁷⁾

A dificuldade de isolar os efeitos clínicos dos psicotrópicos, torna-se um impedimento para a sua produção. No entanto, até ao momento existem 3 compostos que conseguiram

ultrapassar esta adversidade e são comercializados: dronabinol e nabilona que são análogos do Δ -9-THC, e *nabixols*, uma mistura de 1:1 de Δ -9-THC e CBD (comercializado como *Sativex*[®]).⁽⁴⁸⁾ É de realçar que existem poucos estudos científicos com estas moléculas, pelo que os seus efeitos na saúde são imprevisíveis e perigosos.^(37, 42)

6. *Cannabis* medicinal em Portugal

6.1. Regulamentação

A Lei n.º 33/2018, de 18 de julho, “estabelece o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da *Cannabis* para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia”. O Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro, procedeu à sua regulamentação.⁽³⁸⁾

A regulamentação tem como objetivo tornar acessível tratamentos com base na planta *Cannabis*, garantindo que cumprem os requisitos necessários de qualidade e segurança para proteção da saúde pública. Para além disso, a legislação pretende também prevenir o uso indevido destas substâncias e limitar a sua utilização apenas quando os tratamentos convencionais não produzem os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes.⁽³⁸⁾

Devido à grande variabilidade da composição química desta planta, é obrigatório ter plantas ou extratos devidamente padronizados. Desta forma, os produtos aprovados pelo INFARMED apresentam produção controlada em condições padronizadas, com uma composição consistente e livre de contaminantes. Todas as etapas desde o cultivo da planta até à sua preparação e distribuição têm de ser controlados.⁽³⁸⁾

A prescrição destes produtos só pode ser feita mediante avaliação clínica, apenas quando os tratamentos convencionais não apresentam resultados ou provocaram efeitos secundários relevantes. A dispensa só pode ser feita na farmácia mediante apresentação de receita médica.⁽³⁸⁾

6.2. Produtos aprovados em Portugal

Em Portugal estão aprovados 3 medicamentos de uso humano derivados da *Cannabis*: *Epidyolex*[®], *Sativex*[®] e *Tilray* Flor seca THC 18[®], que não apresentam papel curativo mas de redução de sintomas.⁽³⁸⁾

Epidyolex[®] é uma solução administrada por via oral que contém 100 mg/ml de CBD. Está indicado como terapia adjuvante das crises de duas formas de epilepsia infantil grave (síndrome de *Lennox-Gastaut* ou síndrome de *Dravet*) em associação com clobazam. Está também indicado como terapia adjuvante de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa para doentes a partir dos 2 anos.^(42, 49)

Sativex[®] é uma solução para pulverização bucal de dois extratos de *Cannabis sativa* L. (folhas e flores) que contém uma mistura de 2,7 mg/ml de Δ -9-THC e 2,5 mg/ml de CBD. A combinação destas substâncias tem como objetivo prevenir os efeitos adversos do Δ -9-THC isolado. Está aprovado como terapia adjuvante para a espasticidade de doentes com esclerose múltipla que não respondem de forma adequada a outra medicação antiespástica.^(42, 50)

Tilray Flor seca THC 18[®] é uma mistura de flores secas da planta fêmea de *Cannabis sativa* L., que se destina a ser inalado por pulverização. Contém 18% de Δ -9-THC e < 1% de CBD pelo que de acordo com o teor de cada uma das substâncias apresenta indicações diferentes. Pode ser utilizado para reduzir os sintomas de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, radioterapia ou terapia combinada de VIH e hepatite C; estimulação do apetite de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA; glaucoma resistente à terapêutica; dor crónica provocada por doenças oncológicas; Síndrome de *Gilles de la Tourette*; ou espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da espinal medula.⁽⁵¹⁾

Para além disso, estão disponíveis outros produtos à base de *Cannabis* em tratamentos tópicos anti-inflamatórios, na dermocosmética e em suplementos alimentares.⁽³⁸⁾

7. Utilização de canabinoides em oncologia

Os recetores canabinoides são altamente expressos em células cancerígenas bem como em células normais. A maioria dos doentes oncológicos utiliza a quimioterapia como regime de tratamento, que provoca efeitos adversos como perda de peso, náuseas e vômitos, dor neuropática... Os efeitos colaterais da quimioterapia são em muitos casos agressivos devido ao mecanismo de ação dos fármacos utilizados. Uma vez que o sistema endocanabinoide se encontra amplamente distribuído no organismo, as pesquisas científicas nos últimos anos têm avaliado o papel dos canabinoides nesta área como atenuante dos sintomas relacionados à terapia.⁽⁴²⁾

7.1. Profilaxia da náusea e vômito

As náuseas e os vômitos induzidos pela quimioterapia são os principais efeitos secundários que podem afetar a qualidade de vida do doente, provocar anorexia, distúrbios metabólicos e levar ao abandono do tratamento antineoplásico.⁽⁵²⁾

As reações de vômito devem-se ao complexo vagal dorsal que inclui a área postrema, núcleo do trato solitário e o núcleo motor dorsal do vago. Estes efeitos de vômito são induzidos pela ativação de mensageiros aferentes e eferentes pelos agentes citostáticos, por dois mecanismos (periférico e central).⁽³⁶⁾

A via periférica está associada às náuseas agudas e aos vômitos que ocorrem nas primeiras 24 horas após a quimioterapia e que envolve a ativação dos recetores de serotonina (5-HT₃) da mucosa gastrointestinal. Os agentes quimioterápicos levam à destruição das células *enterocromafins* do trato gastrointestinal, provocando a libertação de serotonina. Esta liga-se aos recetores 5-HT₃ pós-sinápticos, que envia estímulos para a contração dos músculos abdominais, diafragma e estômago, resultando nos vômitos.⁽³⁶⁾

A via central está envolvida nas náuseas e vômitos que ocorrem nas 24h após a quimioterapia. Este mecanismo ocorre principalmente no cérebro onde, a presença dos agentes quimioterápicos leva à libertação da substância P pelo organismo que se liga, consequentemente, aos recetores da neuroquina-1 (NK-1). Esta interação induz o vômito.⁽³⁶⁾

Para aliviar estes sintomas, é administrada uma combinação de antagonistas dos recetores 5-HT3 e NK-1.^(36, 52) No entanto, em caso de falha na resposta com estes antieméticos de primeira linha, pode ser adicionado um antiemético adicional ao já existente, como antagonistas da dopamina (metoclopramida, domperidona), fenotiazinas (proclorperazina ou levomepromazina), anti-histamínicos (ciclizina) ou antieméticos butirofenona (haloperidol).⁽⁵²⁾ 40% dos doentes que fazem quimioterapia ainda relatam náuseas e/ou vômitos e, desta forma, têm sido investigados novos métodos de eliminação destes sintomas como por exemplo o uso de canabinoides.⁽³⁶⁾

Sabe-se que os canabinoides interagem com diferentes recetores cerebrais. Os recetores CB1 e a enzima catabólica da anandamida (FAAH) podem ser encontrados no núcleo motor dorsal do vago, e o seu bloqueio induz o vômito.⁽⁵³⁾

Estudos recentes concluíram que os agonistas canabinoides Δ -9-THC e o CBD apresentam propriedades antieméticas uma vez que atuam principalmente nos recetores CB1 periféricos para diminuir a motilidade intestinal, mas também podem atuar centralmente para diminuir a emese.⁽⁵⁴⁾

O Δ -9-THC é um agonista parcial que se liga aos recetores pré-sinápticos CB1, inibe a libertação de serotonina e diminui as náuseas. Já o CBD apresenta um efeito inibitório alostérico no recetor 5-HT1A (reduz a quantidade de serotonina libertada) e, consequentemente, diminui o potencial para desencadear emese. Além disso, acredita-se também que o CBD tem a capacidade de ativar os recetores CB1 no trato gastrointestinal, levando à diminuição da motilidade.⁽⁴⁸⁾

Estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança da nabilona e dronabinol como terapia adjuvante para redução de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.^(39, 41, 48) Estes fármacos foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e incluídos nas diretrizes antieméticas da *National Comprehensive Cancer Network* para pacientes que não respondem aos tratamentos antieméticos convencionais. No entanto, apesar destas substâncias serem úteis no controlo de náuseas e vômitos, os seus efeitos adversos podem limitar o uso.^(37, 39)

7.1.1. Estudos de eficácia e segurança

Vários autores referem uma maior eficácia dos canabinoides face ao placebo.⁽³⁷⁾ Quando comparados com o placebo, os doentes que recebem canabinoides têm cinco vezes mais probabilidades de ausência de vômitos e três vezes mais probabilidades de ausência completa de náuseas e vômitos. Contudo, os efeitos adversos que estes provocam não impedem a sua preferência.⁽⁵²⁾

Grimison et al. realizaram um estudo com 72 doentes que apresentavam náuseas e vômitos após quimioterapia e que eram tratados com antieméticos (corticosteróides, antagonistas NK-1, antagonistas 5-HT3 e olanzapina). Esses doentes foram agrupados em dois grupos: uns receberam placebo e, os outros, Δ -9-THC:CBD oral (2,5 mg:2,5 mg). Os resultados demonstraram que a suplementação com canabinoides diminuiu os episódios de náuseas e

vômitos. Apesar de 31% dos doentes apresentaram efeitos adversos (sedação, tonturas e desorientação), 83% mantiveram a preferência por Δ -9-THC:CBD em vez de placebo.^(36, 55)

Duran et al. comprovou uma melhoria de episódios de náuseas e vômitos em doentes que recebem tratamento com *Sativex*[®], adicionado à terapia antiemética padrão. Este produto canabinoide apresentou melhorias absolutas em 71,4% dos doentes, quando comparado com o placebo (22,2%), demonstrando eficácia no alívio de náuseas e vômitos.^(52, 56)

O ensaio clínico de *Meiri et al.* comparou a eficácia e tolerabilidade de dronabinol, *ondansetron* ou a combinação de ambos no controlo destes sintomas. Os resultados demonstram que o dronabinol e o *ondansetron* são igualmente eficazes em situações de quimioterapia moderada a altamente emetogénica. As taxas de ausência de náuseas foram de 71% para os pacientes que receberam dronabinol, 64% para *ondansetron*, 53% para a terapia combinada e 15% com placebo. Com isto, a terapia combinada não é mais eficaz do que qualquer um dos agentes isoladamente.^(52, 57)

Também outros estudos demonstraram que a eficácia antiemética dos canabinoides é prejudicada pelos efeitos adversos, pelo que os antagonistas dos recetores 5-HT₃ continuam a ser a primeira linha terapêutica. Desta forma, os canabinoides devem ser utilizados como antieméticos quando o tratamento convencional falhar.⁽³⁶⁾

7.2. Dor crónica

Os doentes oncológicos são frequentemente afetados por fontes de dor crónica associada aos efeitos secundários da quimioterapia, radioterapia ou ao próprio tumor.⁽³⁶⁾ A dor é mais frequente em estadios avançados da doença e pode provocar diminuição da qualidade de vida, distúrbios do sono, ansiedade e depressão.^(36, 58)

Existem poucas opções terapêuticas e com eficácia limitada. A primeira linha de tratamentos inclui anti-inflamatórios não esteroide, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (principalmente duloxetina), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina). A segunda linha de tratamentos inclui lidocaína, capsaïcina e opióides fracos, principalmente tramadol. A terceira linha de tratamento são os opióides, onde o seu uso prolongado é associado ao desenvolvimento de efeitos adversos (sedação, depressão respiratória, constipação, náusea/vômito e dependência).^(36, 43) Os opióides apresentam taxas de sucesso de 80 a 90%, sendo que alguns doentes apresentam alívio inadequado com estes fármacos ou efeitos colaterais indesejáveis. Desta forma, há um interesse crescente em desenvolver tratamentos alternativos, onde a aplicação de canabinoides tem sido estudada.⁽⁴³⁾

As áreas cerebrais responsáveis pela transmissão e modulação da dor apresentam níveis elevados de recetores canabinoides CB1 e CB2.^(37, 41) Desta forma, os agonistas destes recetores apresentam ações analgésicas e anti-inflamatórias, podendo ser utilizados como adjuvantes ou substitutos do tratamento com opióides. O efeito anti-inflamatório deve-se à inibição da ciclo-

oxigenase 2; o efeito analgésico, à inibição da libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos das terminações nervosas pré-sinápticas.^(59, 60)

As estratégias para preservar a atividade analgésica e prevenir os efeitos adversos dos canabinoides no SNC incluem compostos que atuem seletivamente nos recetores CB2, inibidores do catabolismo ou captação de endocanabinoides e modulação de outros alvos não recetores canabinoides, incluindo TRPV1, GPR55 e PPARs.^(43, 59) Um estudo realizado em Inglaterra, verificou que os ligantes seletivos do CB2 têm capacidade de aliviar a dor sem o efeito psicoativo, sendo por isso promissores como futuros agentes terapêuticos.⁽⁶¹⁾

Na Europa, o dronabinol é utilizado como analgésico da dor crónica em doentes oncológicos com metástases ósseas de cancro da mama e como terapia adjuvante dos opióides. Mais recentemente, foi demonstrada a eficácia da nabilona no tratamento da dor neuropática e crónica e da espasticidade relacionada à esclerose múltipla. Vários estudos avaliaram *nabixols* para o tratamento da dor, mas os resultados são variáveis e nem sempre decisivos. *Sativex*® foi aprovado no Canadá como tratamento analgésico em doentes adultos com cancro avançado e dor persistente que não respondem a doses altas de opióides fortes.⁽⁴²⁾

7.2.1. Estudos de eficácia e segurança

A eficácia de canabinoides no alívio da dor tem sido investigada ao longo dos anos, onde maioritariamente se conclui uma redução estatisticamente significativa da dor com Δ -9-THC/CBD em comparação com placebo. A análise de *Noyes R. et al.* a 46 doentes oncológicos demonstrou eficácia analgésica do Δ -9-THC oral nas doses de 10,15 e 20 mg, estando, no entanto, presentes efeitos adversos como sonolência e alterações cognitivas.⁽⁶⁰⁾

Johnson et al. avaliou a eficácia da suplementação de canabinoides à terapêutica com opióides, demonstrando uma diminuição estatisticamente significativa da dor no grupo que recebeu Δ -9-THC:CBD em comparação com o placebo.^(36, 62) Os resultados de *Pawasarat et al.* mostraram ainda que os doentes que utilizaram canabinoides como suplemento à morfina, tiveram uma menor utilização de morfina em comparação com os pacientes que receberam apenas medicamentos opióides para controlo da dor. Desta forma, verifica-se que os canabinoides não ajudam só a controlar a dor, mas também a prolongar a eficácia dos opióides e a reduzir o seu uso e tolerância.^(36, 63) Um outro estudo de *Bar-Sela et al.* comprovou igualmente o alívio da dor e a redução da dose de opioides em quase 50% dos indivíduos.⁽³⁷⁾

O estudo de *Bar-Lev Schleider et al.*, em 2018, demonstrou que os níveis de dor relatados por 50% dos doentes no início do estudo eram muito altos (8-10 em 10 na escala de dor), enquanto após 6 meses de tratamento, < 5% dos doentes é que relataram níveis tão altos de dor. Para além disso, verificou que os consumidores de canabinoides apresentaram uma diminuição de consumo de analgésicos em geral, e de opióides, em particular. Para avaliar a segurança do tratamento, comprovou que 30% dos doentes relataram em seis meses um perfil de efeitos adversos não graves, podendo concluir que os canabinoides são uma opção segura e bem tolerada.⁽⁶⁴⁾

Com tudo isto, os canabinoides têm-se tornando numa opção terapêutica eficaz. No entanto, não é recomendado o seu uso como tratamento de primeira ou segunda linha nem como terapia única para alívio da dor.⁽⁵⁸⁾

7.3. Síndrome de caquexia-anorexia associado a neoplasia avançada

A síndrome de caquexia-anorexia refere-se a um conjunto de alterações metabólicas onde se verifica uma crescente perda de massa muscular, com ou sem perda de tecido adiposo, levando a uma incapacidade funcional progressiva. É diagnosticado em mais de dois terços de doentes oncológicos de estadio avançado e traduz-se num fator de risco de morbilidade e mortalidade. Desta forma, há necessidade de desenvolver estratégias de tratamento uma vez que atualmente não existe tratamento para a mesma.⁽³⁶⁾

As hormonas colecistoquina (CCK) e leptina desencadeiam sinais para o cérebro para diminuir a ingestão de alimentos, ao contrário da grelina que tem o efeito oposto. Após a ingestão de alimentos, a CCK é libertada do duodeno e liga-se aos seus recetores nos terminais aferentes do nervo vago, sinalizando a diminuição da ingestão de alimentos. A fome surge quando os níveis de leptina são suprimidos, e a hormona grelina e os neuropeptídeos estimulantes do apetite (neuropeptídeo Y) são regulados positivamente.^(36, 65)

Nos doentes oncológicos, os tumores produzem uma cascata inflamatória que provoca um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias. Estas citocinas desempenham um papel igual à leptina e suprimem a grelina e o neuropeptídeo Y, provocando perda de apetite, anorexia e caquexia.⁽³⁶⁾

Do ponto de vista fisiológico, o sistema endocanabinoide desempenha um papel significativo na estimulação do apetite, deslocando o balanço energético para o armazenamento de energia, ou seja, acumulação de gordura.⁽³⁶⁾ A estimulação dos recetores CB1 pela AEA e 2-AG causa hiperfagia, ou seja, há uma maior ingestão alimentar por parte dos doentes oncológicos, prevenindo a desnutrição associada aos tratamentos.^(65, 66)

O dronabinol tem sido utilizado para combater a anorexia associada à SIDA desde maio de 1985, quando foi aprovado pela primeira vez pela FDA. Desta forma, este canabinoide sintético desperta interesse para melhorias semelhantes no apetite de doentes oncológicos.⁽⁴⁸⁾

7.3.1. Estudos de eficácia e segurança

Strasser et al., em Berlim, verificou que a ação de 2,5 mg de Δ -9-THC + 1 mg de CBD melhorou o apetite em 73% dos doentes, enquanto que 2,5 mg de Δ -9-THC ou o placebo foram menos eficazes, melhorando o apetite em 58% e 69%, respetivamente.^(36, 67)

O estudo de *Haney et al.* notou que o Δ -9-THC oral aumentou a ingestão diária de alimentos e o ganho de peso. Além disso, foi demonstrado que quanto maior a dosagem, maior o ganho de peso.⁽⁶⁸⁾

O estudo de *Jatoi et al.* avaliou 469 doentes oncológicos em estadio avançado com perda de peso e comparou os efeitos de dronabinol com o megestrol (agente antianorético). Verificou

que o megestrol estimulou o apetite em 75% dos doentes e aumentou o peso em 11%. Por outro lado, o grupo tratado com dronabinol apresentou resultados inferiores e estatisticamente significativos: 49% e 3%, respetivamente. A terapia combinada não mostrou benefício adicional em termos de apetite ou ganho de peso em relação à administração do acetato de megestrol isolado. Com isto, concluíram que o dronabinol, apesar de aumentar o apetite, é ineficaz no ganho de peso, e que a indução do apetite e o ganho de peso foi superior no acetato de megestrol do que no dronabinol.^(36, 37, 69)

Bar-Sela et al. avaliou a eficácia das cápsulas de Δ -9-THC:CBD no aumento de peso durante 6 meses e verificou que 50% dos doentes obtiveram um ganho de peso, e nos restantes, o peso permaneceu inalterável.^(36, 70)

O efeito dos canabinoides no apetite e no ganho de peso não é claro uma vez que existem estudos que não demonstram benefício, pelo que são necessárias mais investigações para avaliar a dose e eficácia dos canabinoides no tratamento da anorexia e caquexia relacionada com o cancro.^(36, 37)

8. Efeitos adversos

Os efeitos adversos imediatos do consumo variam de pessoa para pessoa, são de curta duração e incluem congestão dos vasos conjuntivais (vermelhidão dos olhos), diminuição da pressão intraocular, taquicardia, broncodilatação, relaxamento muscular, aumento da pressão arterial sistólica em decúbito e a diminuição em ortostatismo, entre outros. Esta variedade deve-se ao facto dos recetores canabinoides estarem presentes noutros tecidos do corpo.⁽³⁷⁾ Para além disso, há o risco de desenvolver certas doenças, como bronquite crónica, esquizofrenia e depressão, em indivíduos já predispostos. A utilização destas substâncias também são associadas a condições vasculares, como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e ataque isquémico transitório.⁽³⁶⁾

O consumo crónico de canabinoides, sobretudo quando ingerido em doses altas, pode levar à destruição dos recetores neuronais, provocando efeitos adversos que incluem declínio neuropsicológico, do desempenho educacional e, em alguns casos, doença psiquiátrica.⁽³⁷⁾ Além disso, nos utilizadores crónicos de *Cannabis* pode ocorrer o síndrome de hiperémese canabinoide, um efeito adverso raro, de origem incerta, que se caracteriza por um síndrome cíclico de náuseas, vômitos e dor abdominal.^(37, 48) Outro efeito adverso a longo prazo é o desenvolvimento de tolerância e dependência. Apesar de estar principalmente associado ao consumo recreativo, é preciso ter em consideração nas abordagens medicinais.⁽³⁷⁾

O efeito psicoativo deve-se ao Δ -9-THC, depende da sua concentração e provoca sintomas como sonolência, tonturas, euforia, dificuldade de concentração, distúrbios no pensamento, perda de memória, perda de coordenação, ideias paranoides, maior sensibilidade a estímulos externos, entre outros.⁽³⁷⁾

Em altas dosagens (20 mg/kg), o CBD pode provocar diarreia, vômitos, fadiga, sonolência e resultados anómalos nos testes da função hepática.⁽³⁷⁾

A interrupção abrupta do consumo de *Cannabis* pode causar o síndrome de abstinência com sintomas como desconforto, insônia, ondas de calor e náuseas. Estes efeitos podem prejudicar as atividades diárias normais e causar uma recaída. Além disso, são de difícil diagnóstico uma vez que não ocorrem imediatamente após a cessação dado que se acumulam canabinoides no tecido adiposo e a sua liberação é lenta no plasma.⁽³⁷⁾

É expectável que os efeitos adversos sejam mais exagerados ou prolongados em doentes com insuficiência hepática ou renal uma vez que os fitocannabinoides ligam-se às proteínas plasmáticas, sendo pouco provável eliminados por hemodiálise.⁽³⁷⁾

Não é recomendado o consumo destas substâncias durante a gravidez devido ao risco de atraso do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença. Estes compostos, devido às suas propriedades lipofílicas atravessam a placenta e são excretados no leite materno, apresentando efeitos diretos no feto e alterações na homeostasia do sistema endocanabinoide.⁽⁴³⁾

Desta forma, é importante alertar que o uso de canabinoides deve ser monitorizado devido aos efeitos adversos referidos anteriormente, especialmente em doentes oncológicos que apresentam várias comorbilidades e anomalias bioquímicas.⁽³⁶⁾

9. *Cannabis* e o risco de cancro

Vários estudos demonstram que fumar estes compostos é um fator de risco ao desenvolvimento de cancro. Os produtos da combustão da *Cannabis* incluem carcinógenos do tabaco, como nitrosamina e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que estão associados ao desenvolvimento de cancro no pulmão, cabeça, pescoço e bexiga.⁽³⁷⁾

Callaghan et al. demonstraram que estes fumadores apresentam alterações inflamatórias das vias aéreas, levando a um risco aumentado de cancro de pulmão.^(37, 71)

Feng et al. também demonstrou na população do norte de África uma associação direta entre o consumo de *Cannabis* e o desenvolvimento de carcinoma nasofaríngeo, independentemente do consumo de tabaco; e um aumento significativo de cancro de pulmão nos utilizadores de *Cannabis* e tabaco.^(37, 72)

Em 2017, um estudo que incluiu 50000 homens suecos também demonstrou uma maior incidência do desenvolvimento de cancro nos testículos nos consumidores de *Cannabis*.⁽³⁷⁾

10. Conclusão

A integração de canabinoides como opção terapêutica na oncologia é restrita e apresenta muitos obstáculos que impedem ensaios clínicos para investigar a eficácia e segurança terapêutica da planta. Essas barreiras incluem leis que restringem o acesso aos produtos da planta, limitações de financiamento e desafios metodológicos.⁽³⁷⁾ Outro dos principais desafios é o facto de ser uma planta composta por uma mistura complexa de bioativos, sendo que é necessário determinar se os fitocannabinoides menores têm atividade de ligação aos recetores canabinoides. Além disso, a sua

aplicação clínica torna suscetível o uso recreativo e ilícito, e existe ainda o estigma associado à *Cannabis* que influencia à não utilização do tratamento.⁽³⁶⁾

Trata-se de uma temática relativamente recente pelo que muitas informações sobre os benefícios e riscos ainda não foram esclarecidas devido à escassez e fragilidade dos ensaios clínicos efetuados até à data. No entanto, são ainda necessárias mais pesquisas com amostras maiores para obter dados farmacológicos e evidências clínicas que sustentem os benefícios.⁽³⁹⁾ Estes estudos permitem aos profissionais de saúde estarem mais preparados a aconselhar os utentes sobre o uso, riscos e benefícios da sua utilização.⁽³⁶⁾

Devido à provável correlação entre os recetores CB1 e efeitos adversos graves, a estratégia de investigação passa por desenvolver novos alvos terapêuticos. Os novos fármacos para evitar os efeitos psicotrópicos indesejáveis inclui agonistas dos recetores CB2, inibidores das enzimas que degradam os endocanabinoides, análogos dos endocanabinoides e fármacos dirigidos aos recetores CB1 periféricos (para a dor neuropática periférica).⁽³⁶⁾

Nos próximos anos, é expectável que esta planta tenha um papel significativo na medicina, e em especial, na oncologia, tendo ainda vários obstáculos a superar.⁽⁴¹⁾ Desta forma, é importante que os profissionais de saúde estejam informados sobre as evidências uma vez que este medicamento vegetal apresenta um enorme potencial no tratamento de diversas patologias ou sintomatologias.⁽³⁶⁾

Tema 2: Terapia intravesical com o bacilo Calmette-Guérin em carcinomas uroteliais

1. Introdução

O carcinoma urotelial é das neoplasias mais comuns do sistema urinário, sendo o décimo tumor com maior incidência a nível mundial em 2020.⁽⁷³⁾ Foi responsável por mais de 500 000 novos casos e cerca de 200 000 mortes nesse mesmo ano.⁽⁷⁴⁾ A taxa de mortalidade ocupa o décimo terceiro lugar, sendo proeminente nos países desenvolvidos.⁽⁷³⁾

Em Portugal, é dos tumores com maior incidência e mortalidade, surgindo depois das neoplasias da próstata, colo-retal, pulmão e estômago.⁽⁷⁵⁾ Apresenta uma distribuição desigual entre sexos, sendo a quarta causa mais frequente de neoplasia no sexo masculino, e o nono cancro com maior mortalidade em ambos os sexos, no ano de 2020.^(76, 77)

Aproximadamente 75% são tumores não musculo-invasivos (NMIBC), ou seja, cancro da bexiga superficial. Além disso, estes carcinomas organizam-se em carcinomas de baixo, intermédio e de alto risco. As *guidelines* da Associação Europeia de Urologia recomendam que o tratamento de primeira linha dos carcinomas de alto risco inclui a ressecção transuretral do tumor vesical (RTU-V) e o tratamento adjuvante através de instilações com o bacilo Calmette-Guérin (BCG).⁽⁷³⁾ No entanto, é controversa a sua indicação em carcinomas de risco intermédio, podendo ser instituída quimioterapia ou imunoterapia com o BCG.⁽⁷⁸⁾

O BCG é uma das imunoterapias mais promissoras utilizado há mais de 30 anos.⁽⁷³⁾ No entanto, apesar da longa experiência clínica, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido.^(73, 79)

Esta revisão pretende compreender as indicações, o mecanismo de ação antitumoral, os efeitos adversos e as causas de insucesso terapêutico, demonstrando a sua eficácia recorrendo a meta-análises.

2. História do BCG

O BCG foi desenvolvido no Instituto *Pasteur* pelos cientistas franceses *Albert Calmette* e *Camille Guérin* de forma a prevenir a infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, o microorganismo responsável pela tuberculose.⁽⁷⁹⁾

Estes isolaram uma estirpe virulenta de *Mycobacterium bovis* (bacilo responsável pela tuberculose bovina) a partir de uma pústula de vaca infetada, verificando que em cultura apresentava tendência à adesão e para preveni-la cultivaram-na repetidamente em meios selecionados (bólis de vaca, batata e glicerina) até obter colónias sem potencial virulento.⁽⁸⁰⁾ Em 1915 administraram a estirpe atenuada a animais bovinos, protegendo-os contra a tuberculose. Em 1921 demonstraram que o bacilo se tornou numa estirpe não virulenta, denominando-o bacilo Calmette-Guérin em homenagem aos seus investigadores. Atualmente, o BCG mantém a indicação da prevenção da infeção por tuberculose sendo também utilizada no tratamento adjuvante de NMIBC.^(80, 81)

A utilização do BCG na área da oncologia deve-se a *Raymond Pearl* que, em 1929, relatou uma redução significativa na prevalência de neoplasias em indivíduos infectados com a bactéria da tuberculose.⁽⁸²⁾ Mais tarde, em 1950, *Old, Clark e Benacerraf* observaram que o BCG impedia o crescimento de tumores experimentais. Após vários estudos, em 1969, *Mathe et al.* relataram o efeito positivo do BCG no tratamento da leucemia linfoblástica aguda.^(73, 79)

Bloomberg et al., em 1975, demonstraram que o BCG local provoca fortes reações inflamatórias na bexiga saudável de cães.⁽⁷⁹⁾ Com isto, *Morales* (1976) foi o primeiro a utilizar a vacina BCG no tratamento de NMIBC. O esquema terapêutico consistia em instilações intravesicais semanais de 120 mg de BCG (estirpe *Frappier*), diluídas em solução salina, e administradas através de um cateter uretral na bexiga, durante 6 semanas. *Morales* observou que em 7 dos 10 doentes ocorreu erradicação dos tumores ou pelo menos uma redução da taxa de recidiva.^(79, 83)

Desta forma, os resultados de *Morales* conduziram ao primeiro estudo randomizado controlado, liderado por *Donald Lamm*, que, em 1980, comprovou uma redução significativa da recidiva e o efeito clínico do BCG no NMIBC.⁽⁷⁹⁾ Desta forma, o BCG veio revolucionar o mundo da imunoterapia, nomeadamente no tratamento do carcinoma da bexiga de alto risco.⁽⁷⁸⁾

Uma vez que se trata de uma vacina viva onde é necessária a cultura de microorganismos para a sua produção, esta tem vindo a sofrer alterações na sua composição, por acumulação de mutações ou perda de genes, que tem resultado na existência de várias estirpes. Estas estirpes são nomeadas pelo seu local de origem e/ou pelo seu produtor: *Glaxo-Evans* (Reino Unido), *Tice* (Chicago), *Frappier* (Montreal), *Pasteur* (Paris), *Connaught* (Toronto), *Tokyo* (Japão), entre outras. As estirpes *Connaught* e *Tice* são as mais utilizadas na Europa.^(84, 85)

Apesar de alguns estudos *in vitro* demonstrarem diferenças na resposta imunológica e potencial anti oncogénico destas estirpes, *in vivo* ainda não foi demonstrado. *Rentsch et al.* comparou a eficácia clínica, imunogenicidade e genética das estirpes BCG *Connaught* e *Tice*. O tratamento com *Connaught* foi mais eficaz em termos de taxa de sobrevivência sem recorrência (RFS) de 5 anos (74%), ao contrário da estirpe *Tice* com RFS de 48%.⁽⁷⁹⁾

3. Carcinoma da bexiga

A bexiga é um órgão oco localizado na pelve e é responsável por armazenar a urina produzida pelos rins antes da excreção. O lúmen da bexiga é o local de armazenamento da urina e é formado por várias camadas: a camada interna, que fica em contacto com a urina, é designada de camada mucosa ou urotélio; a camada intermédia é a lâmina própria ou tecido conjuntivo; e a terceira camada é composta por músculo liso.⁽⁸²⁾

O carcinoma da bexiga é a neoplasia mais frequente do trato urinário, dos quais 95% surgem no epitélio da mucosa.⁽⁸²⁾

A exposição ao tabaco é o principal fator de risco, sendo responsável por 65% dos casos.⁽⁸⁶⁾ Outros fatores de risco incluem: idade avançada, género masculino, exposição ocupacional a benzenos e a aminas aromáticas, radiação ionizante e ciclofosfamida.⁽⁸⁷⁾

Na maior parte dos casos, os sinais e sintomas incluem hematúria macro ou microscópica (90% dos doentes), disúria, poliúria e urgência miccional. Em casos de doença avançada, podem surgir sintomas derivados das metástases, sendo mais frequente a dor no local metastizado, incapacidade de urinar, perda de apetite e de peso.⁽⁸⁸⁾

O diagnóstico é feito essencialmente por cistoscopia da bexiga e avaliação histológica do tecido obtido por biópsia ou ressecção transuretral do tumor. Podem ser utilizados outros métodos imagiológicos como a ecografia, tomografia computadorizada ou a ressonância magnética nuclear, tendo maior utilidade na pesquisa de metástases do que no diagnóstico da lesão primária.⁽⁸⁹⁾

O carcinoma da bexiga pode ser classificado em dois tipos: uroteliais e não uroteliais. O espectro das neoplasias não uroteliais compreende os carcinomas espinhocelulares, adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos, mesenquimais e outros carcinomas que não afetam o urotélio. As neoplasias que atingem o urotélio caracterizam-se pela profundidade que atingem.⁽⁹⁰⁾

Relativamente à classificação histológica, na maioria das vezes, recorre-se ao sistema TNM aprovada pela *American Joint Committee on Cancer*. Nesta classificação o T refere-se à localização do tumor primário, o N ao envolvimento dos gânglios linfáticos próximos da bexiga e M indica se existem metástases para outros órgãos (tabela 8). Os números ou letras seguintes fornecem mais detalhes sobre cada um destes fatores. Números mais altos significam um estado mais avançado do carcinoma.^(88, 91)

Tabela 8. Classificação TNM da neoplasia da bexiga.⁽⁸⁸⁾

Categoria T	Critério
Tx	Não foi possível avaliar o tumor primário
T0	Sem evidência de tumor primário
Ta	Neoplasia papilar não-invasiva
Cis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade a lâmina própria
T2	Tumor invade a camada muscular
T2a	Tumor invade a camada muscular superficial
T2b	Tumor invade a camada muscular profunda
T3	Tumor invade tecidos moles perivesicais
T3a	Microscopicamente
T3b	Macroscopicamente (massa extravesical)
T4	Tumor extravesical invade diretamente a próstata, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica ou a parede abdominal
T4a	Tumor extravesical invade diretamente a próstata, útero ou vagina
T4b	Tumor extravesical invade diretamente a parede pélvica ou a abdominal
Categoria N	Critério
Nx	Não foi possível avaliar os nódulos linfáticos
N0	Sem atingimento dos nódulos linfáticos
N1	Atingimento de nódulo linfático regional único (perivesical, obturador, ilíaco interno/externo ou sagrado)
N2	Atingimento de múltiplos nódulos linfáticos (perivesical, obturador, ilíaco interno/externo ou sagrado)
N3	Atingimento dos nódulos linfáticos das ilíacas comuns
Categoria M	Critério
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases à distância limitadas a nódulos linfáticos mais externos do que os ilíacos comuns
M1b	Metástases à distância sem ser em nódulos linfáticos

Os NMIBC estão confinados às duas primeiras camadas do tecido da bexiga e incluem os estádios Ta (aproximadamente 70% da apresentação inicial), T1 (20%) e carcinoma *in situ* (Cis) (10%).^(82, 92) São categorizados em baixo risco, intermédio ou alto, de forma a orientar o tratamento e determinar o prognóstico.⁽⁸²⁾

O esquema terapêutico difere consoante o tipo de lesão e a estratificação do risco.⁽⁸²⁾ O tratamento do NMIBC consiste na remoção completa de todas as lesões visíveis na bexiga através da RTU-V. Contudo, 45% dos doentes sofrem recidiva em 12 meses quando usada como

tratamento isolado. Desta forma, de seguida é feita instilação intravesical de agentes quimioterapêuticos (mitomicina C, epirrubicina ou doxorrubicina) ou imunoterapêuticos. Nos casos de baixo risco, o tratamento consiste na instilação intravesical de dose única de quimioterapia após a RTU-V, seguida de vigilância cistoscópica. Em caso de risco intermédio, a indução deve ser feita com imunoterapia com BCG ou quimioterapia intravesical, sendo feita de seguida terapêutica de manutenção durante um ano se não houver resposta à terapêutica de indução. Os casos de alto risco requerem esquemas mais complexos e prolongados com a indução com BCG seguida de manutenção até três anos.^(79, 88, 93)

O BCG foi aprovado pela FDA em 1990 para o tratamento do CIS da bexiga, sendo também a terapia de escolha nos carcinomas Ta e T1 de alto risco.⁽⁷⁹⁾

4. Mecanismo de ação antitumoral

Apesar de várias décadas de experiência, o mecanismo de ação do BCG é bastante complexo e ainda não se encontra totalmente esclarecido.⁽⁷⁹⁾ A instilação intravesical de BCG desencadeia um fluxo de células inflamatórias para a mucosa vesical e a produção de citocinas que podem ampliar a resposta imunológica ou destruir diretamente as células tumorais.^(73, 78)

Desta forma, a existência de um sistema imunitário competente é um pré-requisito para o sucesso da terapia, pelo que esta encontra-se contraindicada em indivíduos imunodeprimidos.⁽⁷⁸⁾

4.1. Absorção e internalização

Após instilação na bexiga, o bacilo liga-se à superfície das células uroteliais e é absorvido pelas células neoplásicas e não neoplásicas. Este processo de fixação apresenta um caráter inespecífico ou específico.⁽⁷³⁾

A ligação específica é mediada através da proteína de ligação à fibronectina (FAP) existente na parede celular do BCG à forma extracelular insolúvel da fibronectina da superfície das células uroteliais tumorais e normais.⁽⁷³⁾ O complexo FAP-fibronectina adere às integrinas na superfície celular urotelial, promovendo a sua entrada para o meio intracelular e o início da resposta imunitária.^(78, 82)

A interação inespecífica depende da presença de glicosaminoglicanos hidrofílicos, altamente sulfatados, que existem na parede urotelial. Estes atuam como barreira contra agressões externas ao epitélio e apresentam carga negativa. A superfície da parede celular BCG também é carregada negativamente. Desta forma, o BCG tem menor afinidade para as células normais da bexiga, o que reduz o dano e reações adversas.⁽⁷³⁾

Estudos demonstraram que várias linhagens celulares podem internalizar o BCG por meio de fagocitose, onde as linhagens celulares pouco diferenciadas captam o bacilo com maior intensidade e são mais sensíveis à resposta por ele desencadeada, ou pelo mecanismo de macropinocitose. Este processo é ativado em diferentes linhagens celulares, como as células dendríticas e células epiteliais e depende da presença de certas aberrações oncogénicas.^(73, 80)

4.2. Mecanismo imunológico

O BCG é endocitado pelas células epiteliais e capturado pela primeira linha de células da resposta imune inata. A ativação de uma resposta imune inata é iniciada pela ligação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) aos recetores de reconhecimento de padrões do hospedeiro (PRRs). O BCG produz vários PAMPs que podem ser reconhecidos pelos PRRs do hospedeiro na superfície de várias células (figura 3).^(73, 80, 82)

O recetor mais estudado é o *toll-like receptor* (TLR), que está presente em grande parte dos tumores da bexiga, que inclui TLR2, TLR4 e TLR9. Após a ativação do TLR na superfície celular, o BCG ativa a via de sinalização MyD88 e o fator nuclear *kappa*-B (NF- κ B). O NF- κ B ativado pode entrar no núcleo e promover a transcrição de citocinas pró-inflamatórias para participar na resposta imune.^(73, 82)

As células T CD4⁺ e CD8⁺ têm sido o principal foco das investigações devido ao seu papel crítico na infeção e terapia eficaz. Estudos demonstram que os linfócitos do urotélio normal são principalmente do fenótipo CD8⁺, onde, após o tratamento, verifica-se predomínio do fenótipo CD4⁺. As células apresentadoras de antígenos processam o BCG e apresentam antígenos às células T CD4⁺ e células T CD8⁺ ligando-se a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II para ativá-las.^(73, 79) As células T CD4⁺ vão libertar citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF e outras), onde a maioria são reativas ao T *helper* 1 (Th1).⁽⁷³⁾

Estas citocinas podem ativar células efectoras, como células T, macrófagos, neutrófilos, células NK, células dendríticas e outras. As células efectoras podem continuar a libertar citocinas, promovendo a reação em cascata imunitária, ou podem destruir diretamente as células, como o IFN- γ .⁽⁷³⁾

Outra citocina libertada em resposta ao BCG é a TRAIL, um membro da família do fator de necrose tumoral (TNF) que é expresso por várias células imunes, incluindo linfócitos, células NK e neutrófilos. TRAIL desempenha um papel essencial na indução da apoptose das células tumorais.⁽⁷³⁾ O IFN- γ induz a expressão de TRAIL na superfície de células T e dos neutrófilos, induzindo a apoptose de células tumorais. Desta forma, níveis baixos de TRAIL após terapia com BCG estão associados a recorrência de cancro.⁽⁷³⁾

Após a primeira instilação de BCG, apenas é detetada a IL-6 e IL-8, que recrutam neutrófilos. A maioria das citocinas aparece após uma segunda instilação. Os neutrófilos podem libertar TRAIL de forma a destruir as células tumorais por fagocitose e desgranulação.⁽⁷³⁾

Os macrófagos podem ser encontrados em grandes quantidades em doentes com BCG. Por um lado, estes libertam fatores citotóxicos como o TNF- α , o IFN- γ e IL-12, que são intervenientes em vias de necrose/apoptose de células tumorais. Por outro lado, o contacto do BCG com os macrófagos leva à produção do fator secretor de macrófagos (MSF) que pode induzir a produção de óxido nítrico, provocando a lise de células tumorais.⁽⁷³⁾ Muitas das citocinas

encontradas na urina destes doentes são secretadas por macrófagos expostos ao BCG, o que é responsável pelos efeitos colaterais precoces (febre, astenia, sintomas semelhantes à gripe).⁽⁷⁸⁾

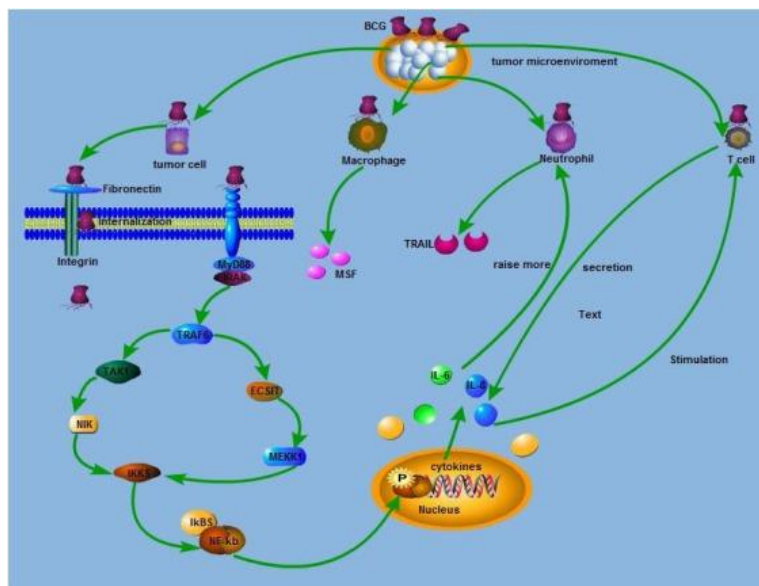


Figura 3. Mecanismo de ação imunológico do BCG no carcinoma da bexiga.⁽⁷³⁾

4.3. Efeito citotóxico direto

Vários estudos sugerem que a ligação do BCG ao urotélio pode exercer efeitos citotóxicos diretos nas células cancerígenas da bexiga, provocando a morte celular ou a inibição da proliferação celular. No entanto, não existe evidência de que esta citotoxicidade ocorra *in vivo* uma vez que o efeito citotóxico é induzido apenas em quantidades muito altas de BCG, geralmente 50-100 bactérias para cada célula urotelial, o que é improvável que essas proporções sejam alcançadas em ambientes clínicos. No entanto, permanece a possibilidade de que algumas células tumorais sejam destruídas diretamente pelo BCG. Os possíveis mecanismos de citotoxicidade incluem indução de apoptose, necrose celular, *stress* oxidativo e outros.⁽⁷³⁾

5. Esquema terapêutico

O esquema terapêutico adotado em 1976 por *Morales* ainda hoje se mantém devido aos ótimos resultados que se observaram. O tratamento envolve duas fases, a fase de indução e a de manutenção. O tratamento de indução consiste em instilações intravesicais semanais, durante 6 semanas consecutivas. Posteriormente, deve ser realizada a terapêutica de manutenção durante 1 a 3 anos, não havendo consenso sobre a duração ideal.⁽⁹⁴⁾

A terapêutica é apresentada na forma de pó liofilizado que deve ser ressuspenso em solução estéril de cloreto de sódio 0,9 %. A bexiga deve ser esvaziada antes da instilação.^(78, 79) O BCG diluído é então infundido na bexiga através de um cateter uretral.⁽⁷⁹⁾ A suspensão instilada deve permanecer na bexiga durante 2 horas, após as quais poderá ser feita a eliminação vesical.^(78, 79) Durante a instilação, o doente deve ir alternando a sua posição a cada 15 minutos de forma a ter contacto suficiente com toda a superfície da mucosa da bexiga.⁽⁷⁸⁾

A cateterização deve ser o menos traumática possível. O cateter deve ser introduzido na bexiga sob condições assépticas, a baixa pressão e com uma quantidade suficiente de lubrificante para reduzir o risco de traumatismo da mucosa, de complicações graves e o desconforto inerente ao procedimento.⁽⁷⁸⁾

A administração está contraindicada na presença de hematúria macroscópica, cateterização traumática, história pessoal de sépsis por BCG, tuberculose ativa ou imunossupressão. Além disso, antes de cada instilação deve ser excluída qualquer infecção no trato urinário uma vez que uma inflamação da membrana da mucosa da bexiga pode aumentar o risco de disseminação hematológica do BCG.⁽⁷⁸⁾

A fase de indução deve ser iniciada 2 a 4 semanas após a RTU-V de forma a haver reepitelização da mucosa e evitar o risco do BCG atingir a circulação sistêmica e provocar sépsis bacteriana.^(78, 79)

É aconselhada restrição hídrica durante as 4 horas que antecedem a instilação e as 2 horas seguintes à mesma de forma a diminuir o volume intravesical e a facilitar a permanência do produto após a instilação. Durante as 48 horas seguintes, recomenda-se a hiperhidratação do doente.⁽⁷⁸⁾

6. Evidência do uso clínico

Desde 1977 vários trabalhos foram desenvolvidos para testar a eficácia do uso do BCG no tratamento dos tumores da bexiga.⁽⁷⁸⁾

O BCG intravesical é a abordagem terapêutica mais eficaz para NMIBC, utilizado no tratamento de CIS ou tumores papilares Ta e T1, conseguindo reduzir a taxa recorrência e a progressão da doença. O BCG demonstrou ser eficaz no tratamento de CIS em 88% dos pacientes com doença primária (durante o período de acompanhamento de 44 meses) e 87% dos pacientes com doença secundária (durante o período de acompanhamento de 40 meses), nos quais os achados citológicos foram negativos. Nos tumores papilares, o BCG obteve uma resposta completa em 66,4% dos doentes com tumores em estadio Ta ou T1.⁽⁸²⁾

6.1. Evidência da dose ideal

A dose ideal para o BCG ainda não foi definida. A sua eficácia e toxicidade são dependentes da dose, sendo imprescindível identificar a menor dose eficaz uma vez que o seu excesso pode suprimir a resposta imunológica.⁽⁹⁵⁾

Martinez-Pinerio et al. avaliaram a eficácia de diferentes doses (81 mg e 27 mg) de BCG-*Connought* em tumores superficiais da bexiga, nos quais todos receberam tratamento de indução e de manutenção. Concluíram que as taxas de recidiva (28% vs 31%) e progressão (11,5% vs 13,3%) foram semelhantes nos dois grupos com um acompanhamento médio de 69 meses. No entanto, verificou-se menor toxicidade nos doentes que usaram a dose reduzida. Desta forma, a dose deve ser ajustada relativamente ao risco: a dose de 81 mg deve ser prescrita em

carcinomas de alto risco, sendo que nos carcinomas de risco intermédio, um terço da dose é suficiente.⁽⁹⁵⁾

Ojea *et al.* avaliaram a eficácia da dose de 27 mg e 13,5 mg de BCG em 430 doentes com NMIBC de risco intermédio. Verificou-se um intervalo livre de recidiva maior na instilação com 27 mg de BCG, não se observando diferença significativa na taxa de progressão tumoral nem no tempo de sobrevivência da doença. Concluíram ainda que a toxicidade local e sistémica não apresenta diferenças relativamente à dose. Além disso, a dose de 13,5 mg associa-se a uma reduzida eficácia.⁽⁹⁶⁾

6.2. Comparação da duração da fase de manutenção

Estudos sugerem que a fase de indução de seis semanas é insuficiente para obter uma resposta ideal.⁽⁹⁵⁾ O tratamento de manutenção deve-se ao facto de se ter comprovado que instilações posteriores de BCG reduzem o risco de recorrência e de progressão. O BCG de manutenção durante 3 anos reduz significativamente o risco de recorrência em comparação com a manutenção de 1 ano [taxa de risco para 1/3 anos = 1,61, IC 95%]. Verifica-se que a indução com BCG resulta numa RFS de 25-74%, enquanto a terapia de manutenção posterior provoca uma redução de aproximadamente 28%.^(79, 94)

6.3. Comparação da taxa de recidiva

Aproximadamente 50% dos pacientes com NMIBC tratados com RTU-V isolado apresentam progressão do tumor para doença invasiva muscular ou metastática. Uma análise sistemática da *American Urological Association* relatou uma redução de 30% na taxa de recorrência na utilização do BCG como terapia adjuvante à RTU-V em comparação com o tratamento cirúrgico isolado.⁽⁹⁵⁾

O uso de BCG de manutenção obtém menor taxa de recorrência quando comparado com o uso de quimioterapia intravesical, apesar da sua toxicidade poder ser mais grave. A meta-análise de *Malmström et al.* demonstrou que a manutenção com BCG intravesical apresenta uma redução de 32% no risco de recidiva em comparação com a mitomicina C.⁽⁷⁹⁾ Nos CIS, o BCG obtém mais de 70% de doentes sem recidiva, enquanto com quimioterapia os resultados são aproximadamente 50%.⁽⁹⁵⁾

6.4. Comparação da taxa de progressão

O grande benefício do BCG intravesical é o seu potencial para diminuir o risco de progressão de doença.⁽⁹⁵⁾

Herr *et al.* avaliou a taxa livre de progressão durante 10 anos em 86 doentes, dos quais 43 fizeram RTU-V isolado, e os restantes 43, RTU-V seguida de instilações com BCG. Em doentes tratados com BCG, a taxa é de 61,9% (IC de 95%), e de 37% (IC 95%) nos doentes que fizeram RTU-V isolado. Concluiu-se assim que RTU-V seguida de BCG resultou numa taxa de sobrevivência da doença em 10 anos de 75%, em comparação com 55% com a RTU isoladamente (P = 0,03). Avaliou ainda a necessidade de cistectomia, sendo que esta diminuiu

significativamente nos doentes tratados com BCG (11%), em comparação com os 55% dos doentes com RTU-V isolado.^(95, 97)

Riikka et al. incluíram 44 doentes tratados com BCG e 45 com mitomicina C, de forma a comparar a eficácia destes na progressão tumoral. Após 2 anos, relataram que no grupo tratado com BCG, apenas 4 doentes tiveram progressão de doença, em contraste com os 10 doentes do grupo com mitomicina C que progrediram.⁽⁹⁸⁾

Numa meta-análise com 700 doentes com CIS nos Estados Unidos da América, em 68,1% dos doentes tratados com BCG não houve progressão da doença. Nos pacientes tratados com quimioterapia, apenas 51,5% não apresentaram desenvolvimento da doença ($P = 0,0002$).^(95, 99)

7. Efeitos secundários

A terapia intravesical com BCG é dos tratamentos mais eficazes de NMIBC mas não é isenta de toxicidade.⁽⁷⁸⁾ A estirpe que é administrada, embora esteja atenuada, produz efeitos secundários em mais de 90% dos casos e algumas complicações sérias e potencialmente fatais (tabela 9).⁽¹⁰⁰⁾ Num estudo realizado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, 20% dos doentes interromperam o tratamento devido a efeitos adversos. A maioria dos efeitos adversos ocorre durante os primeiros 6 meses de terapia e aumentam com o número de instilações de BCG.⁽⁹⁵⁾

Os efeitos secundários podem classificar-se em específicos ou inespecíficos. Os específicos desenvolvem-se pela exposição ao BCG, podendo ser locais ou sistémicos, enquanto os efeitos inespecíficos se relacionam com a cateterização uretral.⁽¹⁰⁰⁾

Os sintomas locais verificam-se após a instilação em 20,2% dos casos e ocorrem tanto com a quimioterapia como com a imunoterapia com BCG.⁽¹⁰⁰⁾ Os sintomas mais comuns incluem cistite, hematúria, disúria, urgência e/ou aumento da frequência miccional, que duram vários dias e pioram com a duração do tratamento. Outras complicações possíveis incluem infeções causadas pelo BCG no aparelho urinário, com extensão renal, prostática (prostatite), das vesículas seminais, testículos e pénis.^(73, 80, 95)

As complicações sistémicas incluem febre e sintomas gripais. A febre baixa ($<38,5^{\circ}\text{C}$) acompanhada por mal-estar, mialgias, calafrios e astenia verifica-se em 30,5% dos casos, com duração <48 horas e necessitando apenas de tratamento sintomático.^(78, 100)

A incidência de efeitos secundários graves chega aos 5% e pode afetar diversos órgãos.⁽⁷⁸⁾ Estas complicações têm aumentado devido à generalização desta terapêutica. A sépsis (complicação mais mortífera) é facilitada pela presença do urotélio inflamado, sendo mais frequente em caso de cateterização traumática, perfuração vesical e ressecção tumoral extensa. Esta complicação verifica-se pouco tempo após a instilação, acreditando-se que surja devido a uma libertação de citocinas em grande escala para a corrente sanguínea. Pode também ocorrer disseminação do BCG para o tecido hepático (hepatite granulomatosa), pulmonar, ósseo e articular.^(78, 80)

Um estudo publicado em 2005 examinou os efeitos do BCG na espermatogênese, concluindo que existia uma diferença significativa no espermograma após a terapêutica. Os autores hipotetizaram um efeito gonadotóxico direto do bacilo, aconselhando a conservação de esperma antes de iniciar o tratamento.⁽⁷⁸⁾

Tabela 9. Efeitos secundários da terapia intravesical com BCG (adaptado de Santos *et al.* ⁽⁷⁸⁾).

Tempo de duração	Tipo de sintomas
Até 48h	Síndrome gripal
	Febre < 38°
	Sintomas irritativos leves
	Hematúria leve
> 48h e menos que 7 dias	Febre até 39,5°
	Sintomas irritativos moderados/gravos
	Hematúria moderada/grave
> 48h	Febre > 39,5°
	Cistite persistente
	Orquido epididimite
	Prostatite
	Estenose da uretra
>> 48h	Hepatite
	Atingimento pulmonar
	Sépsis

8. Conclusão

O BCG é uma estirpe viva atenuada de *M. bovis* e a sua utilização veio revolucionar o tratamento dos carcinomas uroteliais da bexiga.⁽⁷⁹⁾

A sua utilização deve ter sempre em consideração o benefício na redução da taxa de recidiva e progressão, assim como os possíveis efeitos secundários, apresentando evidência clara nos NMIBC de alto risco. No entanto, serão necessários mais estudos para compreender quais os tumores que beneficiam da imunoterapia e o porquê da melhor resposta.⁽⁷⁸⁾

Após quatro décadas de uso, o mecanismo de ação não está completamente elucidado pelo que são necessários mais estudos.⁽⁷⁸⁾

Cerca de 30% dos doentes tratados não respondem ao BCG ou sofrem recidiva nos primeiros 5 anos e aproximadamente 90% sofrem recidiva ao fim de 15 anos. Existem várias razões que justificam esta falência terapêutica, as quais é necessário ter em conta: avaliar a dose mínima eficiente que origine a menor toxicidade possível, e o não contacto do bacilo com a superfície alvo ou o contacto por tempo insuficiente.⁽¹⁰¹⁾

Em 2016 o fabrico do BCG deparou-se com alguns obstáculos devido ao término da produção por um dos principais fabricantes.⁽⁸¹⁾ Com isto, verificou-se uma diminuição do fabrico simultaneamente com o aumento da incidência desta neoplasia e a procura desta terapia. Desta

forma, torna-se necessário identificar e avaliar novas terapêuticas que respondam à carência do BCG no mercado.⁽¹⁰²⁾

A utilização futura do BCG na prevenção de recorrências e progressão do NMIBC é o exemplo mais bem-sucedido, uma vez que não surgiu mais nenhuma terapia eficaz para o tratamento destes doentes.^(79, 80)

Conclusão global

Terminado estes meses de estágio, intensos e trabalhosos, compreendo que se tratou de uma etapa fundamental para a minha formação, na qual tive a oportunidade de ter um contacto direto com as atividades do farmacêutico assim como colocar à prova os conhecimentos que adquiri no curso. Foram meses de aprendizagem nos quais participei nas diversas tarefas da profissão, aprendi a interligar a informação, o que me permitiu, no final, aprofundar e evoluir os meus conhecimentos.

Em relação à farmácia comunitária, é uma área exigente na qual o farmacêutico tem de estar preparado para dar resposta às questões dos utentes no imediato e de fazer o melhor aconselhamento. Apesar de ser uma profissão com grande responsabilidade e que requer uma constante aprendizagem, acaba por ser gratificante a confiança que o doente deposita em nós, permitindo-nos uma posição benéfica na prevenção de doenças. Desta forma, é papel do farmacêutico intervir no uso racional do medicamento, na promoção da adesão à terapêutica e no aumento da literacia em saúde, de forma a alcançar benefícios para a saúde.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me presenciar a multidisciplinariedade do farmacêutico hospitalar que, juntamente com outros profissionais, tomam decisões sobre o doente. O farmacêutico desempenha funções de grande responsabilidade, como prevenir erros de medicação, em que no caso dos fármacos citotóxicos um erro pode ser fatal para o doente.

No final, o estágio curricular mostrou-se uma experiência enriquecedora e com grande impacto para o meu crescimento pessoal e profissional, devido aos profissionais de excelência com que privei, os quais guardo uma grande amizade e carinho por me transmitiram ensinamentos que marcarão o meu futuro.

Em suma, após 6 meses de estágio sinto-me concretizada, mais confiante e apta para o exercício da profissão farmacêutica, assim como uma ambição para novas aprendizagens e desafios.

Bibliografia

1. Egras AM, Umland EM. The role of transdermal estrogen sprays and estradiol topical emulsion in the management of menopause-associated vasomotor symptoms. *Int J Gen Med*. 2010;3:147-51.
2. Águas F. PL, Faustino F., Matos A., Filipe T., Pereira da Silva D. Satisfaction on the use of a transdermal spray containing 1.53 mg estradiol for the treatment of symptoms associated with menopause. *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism*. 2020:248-53.
3. Resumo das características do medicamento - Lenzetto 1,53 mg/pulverização solução para pulverização transdérmica. [Online]. *Extranet.infarmed.pt*. 2023 [Accessed 1 Mar 2023]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
4. Buster JE. Low-dose estradiol spray: a novel treatment for vasomotor instability in postmenopausal women. *Womens Health (Lond)*. 2009;5(1):23-8.
5. SNS24. Doenças do coração: Hipertensão arterial, 2023. [Online] Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#como-se-diagnostica-a-hipertensao-arterial> [Accessed 25 Mar 2023].
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Basics, 2022. [Online] Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html> [Accessed 25 Mar 2023].
10. World Health Organization. Regional Office for Europe. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm, 2020. [Online] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330829> [Accessed 25 Mar 2023].
11. Ordem dos Farmacêuticos. Nova Norma Geral sobre Preparação Individualizada da Medicação, 2018. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/> [Accessed 25 Mai 2023].
12. Timedi. PIM Automática. [Online] Available from: <https://ti-medi.com/pt-pt/robos-pim/pim-automatica/> [Accessed 25 Mai 2023].

13. Luz Saúde. Quem somos: visão, missão e valores. [Online] Available from: <https://www.luzsaude.pt/pt/luz-saude/sobre/quem-somos-visao-missao-e-valores> [Accessed 28 Jun 2023].
14. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas em farmacocinética clínica. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/boas-praticas-em-farmacocinetica-clinica/> [Accessed 23 Mai 2023].
15. Sault AD, Parent M, Simard C. Methods of Therapeutic Drug Monitoring to Guide Vancomycin Dosing Regimens: Trough Concentration versus Ratio of Area Under the Curve to Minimum Inhibitory Concentration. *Can J Hosp Pharm.* 2022;75(2):89-96.
16. Kan WC, Chen YC, Wu VC, Shiao CC. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4).
17. Burns AN, Goldman JL. A Moving Target-Vancomycin Therapeutic Monitoring. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(4):474-8.
18. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64.
19. Lodise TP, Drusano G. Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Putting the Safety of Our Patients First. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):1497-501.
20. Arora A, Somasundaram K. Glioblastoma vs temozolomide: can the red queen race be won? *Cancer Biol Ther.* 2019;20(8):1083-90.
21. Wesolowski JR, Rajdev P, Mukherji SK. Temozolomide (Temodar). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1383-4.
22. Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes Dis.* 2016;3(3):198-210.
23. Schreck KC, Grossman SA. Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System. *Oncology (Williston Park).* 2018;32(11):555-60, 69.
24. BC Cancer Protocol Summary for Concomitant (Dual Modality) and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Malignant Gliomas with Radiation. BC Cancer.
25. eviQ. Glioblastoma temozolomide chemoradiation (part 1). [Online] Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/neurological/glioma/365-glioblastoma-temozolomide-chemoradiation-part> [Accessed 14 Jun 2023].
26. Resumo das características do medicamento - Temodal. [Online]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [Accessed 16 Jun 2023]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_pt.pdf

27. eviQ. Glioblastoma temozolomide following chemoradiation (part 2). [Online] Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/neurological/glioma/366-glioblastoma-temozolomide-following-chemoradia> [Accessed 14 Jun 2023].
28. INFARMED. Vancomicina - recomendações de utilização, 2017. [Online] Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=/asset_publisher/view_content&_101_assetEntryId=2187884&_101_type=content&_101_urlTitle=vancomicina-recomendacoes-de-utilizacao&inheritRedirect=false [Accessed 25 Jun 2023].
29. Czepiel J, Drozd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-21.
30. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: a worldwide disease. Gut Liver. 2014;8(1):1-6.
31. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica (Cairo). 2014;2014:916826.
32. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May ML, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J. 2016;46(4):479-93.
33. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1029-e44.
34. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? Infection. 2020;48(2):173-82.
35. Resumo das características do medicamento - Vancomicina Azevedos. [Online]. Extranet.infarmed.pt. 2021 [Accessed 28 Jun 2023]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
36. Bodine M, Kemp AK. Medical Cannabis Use in Oncology. StatPearls. 2023.
37. Abu-Amna M, Salti T, Khoury M, Cohen I, Bar-Sela G. Medical Cannabis in Oncology: a Valuable Unappreciated Remedy or an Undesirable Risk? Curr Treat Options Oncol. 2021;22(2):16.
38. INFARMED. Canábis para fins medicinais. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/canabis-medicinal> [Accessed 13 Jun 2023].

39. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(3):285-96.
40. Ladha KS, Ajrawat P, Yang Y, Clarke H. Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules*. 2020;25(18).
41. Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:15347354221081772.
42. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
43. Blanton HL, Brelsfoard J, DeTurk N, Pruitt K, Narasimhan M, Morgan DJ, et al. Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs*. 2019;79(9):969-95.
44. O'Brien K. Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
45. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3).
46. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2017.
47. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):59-62.
48. Taylor BN, Mueller M, Sauls RS. Cannaboinoid Antiemetic Therapy. *StatPearls*. 2023.
49. Resumo das características do medicamento - Epidyolex. [Online]. Extranet.infarmed.pt. [Accessed 3 July 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdf
50. Resumo das características do medicamento - Sativex. [Online]. Extranet.infarmed.pt. 2022 [Accessed 3 July 2023]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
51. Resumo das características do medicamento - Tilray Flor seca THC 18. [Online]. Extranet.infarmed.pt. 2021 [Accessed 3 July 2023]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
52. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD009464.
53. Van Sickel MD, Oland LD, Ho W, Hillard CJ, Mackie K, Davison JS, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*. 2001;121(4):767-74.

54. Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting-challenging the paradigm. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):13-21.
55. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1553-60.
56. Duran M, Perez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):656-63.
57. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):533-43.
58. Pantoja-Ruiz C, Restrepo-Jimenez P, Castaneda-Cardona C, Ferreiros A, Rosselli D. Cannabis and pain: a scoping review. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(1):142-51.
59. Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Adv Pharmacol*. 2017;80:437-75.
60. Vuckovic S, Srebro D, Vujovic KS, Vucetic C, Prostran M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*. 2018;9:1259.
61. Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2008;153(2):319-34.
62. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-79.
63. Pawasarat IM, Schultz EM, Frisby JC, Mehta S, Angelo MA, Hardy SS, et al. The Efficacy of Medical Marijuana in the Treatment of Cancer-Related Pain. *J Palliat Med*. 2020;23(6):809-16.
64. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, et al. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med*. 2018;49:37-43.
65. Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, Zawada A, Slomski R, Dobrowolska A, et al. What Role Does the Endocannabinoid System Play in the Pathogenesis of Obesity? *Nutrients*. 2021;13(2).
66. Watkins BA, Kim J. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. *Front Psychol*. 2014;5:1506.
67. Cannabis In Cachexia Study G, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III,

- randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3394-400.
68. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545-54.
 69. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):567-73.
 70. Bar-Sela G, Zalman D, Semenysty V, Ballan E. The Effects of Dosage-Controlled Cannabis Capsules on Cancer-Related Cachexia and Anorexia Syndrome in Advanced Cancer Patients: Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419881498.
 71. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(10):1811-20.
 72. Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, et al. Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1207-12.
 73. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110393.
 74. IARC. Globocan 2020: Bladder fact sheet, 2020. [Online] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-factsheet.pdf> [Accessed 28 July 2023].
 75. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
 76. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
 77. IARC. Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site, 2021. [Online] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf> [Accessed 29 July 2023].
 78. Santos JC, Rolim N, Rodrigues T, Lopes F, Mota RL, A. Covita, et al. Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga / o que sabemos até agora. *Acta Urológica Portuguesa*. 2014;31(3):75-81.
 79. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:905.
 80. Jiang S, Redelman-Sidi G. BCG in Bladder Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13).

81. Harvey M, Chislett B, Perera M, Lawrentschuk N, Bolton D, Jack G. Critical shortage in BCG immunotherapy: How did we get here and where will it take us? *Urol Oncol*. 2022;40(1):1-3.
82. Doroud D, Hozouri H. Role of Intravesical BCG as a Therapeutic Vaccine for Treatment of Bladder Carcinoma. *Iran Biomed J*. 2022;26(5):340-9.
83. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3.
84. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008;179(1):53-6.
85. Gan C, Mostafid H, Khan MS, Lewis DJ. BCG immunotherapy for bladder cancer--the effects of substrain differences. *Nat Rev Urol*. 2013;10(10):580-8.
86. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1).
87. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA*. 2020;324(19):1980-91.
88. McAninch JW, Lue TF. Smith & Tanagho's general urology.: McGraw-Hill Education; 2020.
89. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(4):863-910.
90. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.
91. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
92. Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA. Recognition and treatment of BCG failure in bladder cancer. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:602-13.
93. Balasubramanian A, Gunjur A, Weickhardt A, Papa N, Bolton D, Lawrentschuk N, et al. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage. *World J Urol*. 2022;40(5):1111-24.
94. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2013;63(3):462-72.
95. Kapoor R, Vijjan V, Singh P. Bacillus Calmette-Guerin in the management of superficial bladder cancer. *Indian J Urol*. 2008;24(1):72-6.

96. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gomez JM, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007;52(5):1398-406.
97. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF, Jr., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1404-8.
98. Riikka J, Eero K, Anna S, Erkki R. Long-term Efficacy of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin versus Maintenance Mitomycin C Instillation Therapy in Frequently Recurrent TaT1 Tumours without Carcinoma In Situ: A Subgroup Analysis of the Prospective, Randomised FinnBladder I Study with a 20-Year Follow-up. *European Urology*. 2009;56(2):260-5.
99. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91; discussion -2.
100. Mathes J, Todenhofer T. Managing Toxicity of Intravesical Therapy. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):464-7.
101. Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non-muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(6 Suppl 4):S199-205.
102. Messing EM. The BCG Shortage. *Bladder Cancer*. 2017;3(3):227-8.

Anexos

Anexo 1 - Formações no âmbito das Ciências Farmacêuticas que frequentei durante o estágio na Farmácia de Cesar

Formação	Data	Duração	Local
Formação sobre Especial Inverno – <i>Reckitt</i> [®] com as marcas <i>Streptfen</i> [®] , <i>Strepsils</i> [®] , <i>StrepHerbal</i> [®] , <i>Gaviscon</i> [®] , <i>Gavinatura</i> [®] , <i>Nurofen Xpress</i> [®] , <i>MigrXpress</i> [®] , Emplastro e Gama Pediátrica	23/02/2023	1 hora	Videoconferência
Formação <i>Bayer Consumer Health</i> [®] sobre <i>Bepanthen Tattoo</i> [®] , <i>Bepanthen AD</i> [®] , <i>Claritine</i> [®] , <i>Aspirina Express</i> [®]	15/03/2023	15 minutos	Farmácia de Cesar
Formação <i>René Furterer</i> [®]	16/03/2023	1 hora	Farmácia de Cesar
Formação <i>Viscoflu</i> [®]	21/03/2023	10 minutos	Farmácia de Cesar
“Nutrição clínica: reconhecer e gerir as diferentes necessidades na Farmácia”	05/04/2023	1 hora	Videoconferência
<i>Webinar Nutridil</i> [®] : Doenças alérgicas - estratégias terapêuticas naturais	12/04/2023	1 hora e 30 minutos	Videoconferência

Anexo 2 - Panfleto informativo sobre Hipertensão Arterial e Diabetes

Medidas não farmacológicas

Alimentação equilibrada e saudável, rica em frutas e vegetais, com baixo consumo de carnes vermelhas e gorduras saturadas

Restringir o consumo de sal, substituindo por outros condimentos como ervas aromáticas

Evitar o consumo de enchidos, enlatados, comidas pré-preparadas e água com gás

Prática de exercício físico regular sem esforços excessivos (por exemplo, levantar pesos)

Evitar o consumo excessivo de álcool

Redução dos níveis de stress

Deixar de fumar

Controlo de peso

OS MEUS RESULTADOS

Tensão arterial: /

Glicemia:



RASTREIO HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES

22/03/2023



farmácia de cesar

PRESSÃO ARTERIAL

Força que o sangue faz durante a circulação na parede das artérias

É quantificada por duas medidas: pressão máxima ou sistólica e pressão mínima ou diastólica

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Quando, quer por fatores genéticos ou ambientais, a pressão sobre a parede das artérias está em excesso, e o coração tem de se esforçar mais para que o sangue circule, ultrapassando os valores considerados normais (120/80 mmHg)

	P máxima (mmHg)	P mínima (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão grau 1	140-159	90-99
Hipertensão grau 2	160-179	100-109
Hipertensão grau 3	> 180	> 110

SINTOMAS:

Dores de cabeça, tonturas, zumbidos

Dor no peito

Falta de ar

Aumento dos batimentos cardíacos

Como fazer a medição:

- Escolher um local tranquilo
- Estar sentado confortavelmente, com as costas e braço apoiado
- Repousar 5 min antes da medição
- Braçadeira com um tamanho adequado ao braço e ao nível do coração

Evitar:

- Roupas apertadas
- Esforços físicos
- Substâncias estimulantes (café, álcool, tabaco) 30 min antes
- Falar durante a medição

DIABETES

Doença metabólica crónica em que a concentração de glicemia no sangue está permanentemente elevada

Tipos de diabetes:

- Tipo 1:** destruição das células β do pâncreas que impede a produção de insulina
- Tipo 2:** o pâncreas não produz insulina suficiente ou os tecidos não têm capacidade de responder à mesma
- Diabetes gestacional:** quando o diagnóstico é feito no segundo ou terceiro trimestre de gravidez e desaparece após o parto

	Em jejum (mg/dL)	2h após a refeição (mg/dL)
Hipoglicemia	< 70	< 70
Normal	70-100	70-140
Pré-diabetes	100-126	140-200
Diabetes	> 126	> 200

Sintomas: urinar com frequência, muita sede, boca seca, visão turva, muita fome, cansaço...

Como fazer a medição:

- Desinfetar o dedo com álcool, e esperar que seque
- Picar o dedo com o auxílio da lanceta e aproximar a tira de glicemia à gota de sangue

As tiras de glicemia devem ser manuseadas com cuidado, apenas quando necessário e com as mãos limpas

! A Hipertensão e a Diabetes não controladas são um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares pelo que é importante mudar alguns hábitos de vida para adiar ou prevenir o avanço das doenças

Anexo 3 - Preparação Individualizada da Medicação



Figura 4. Robot utilizado para PIM na Farmácia de Cesar.

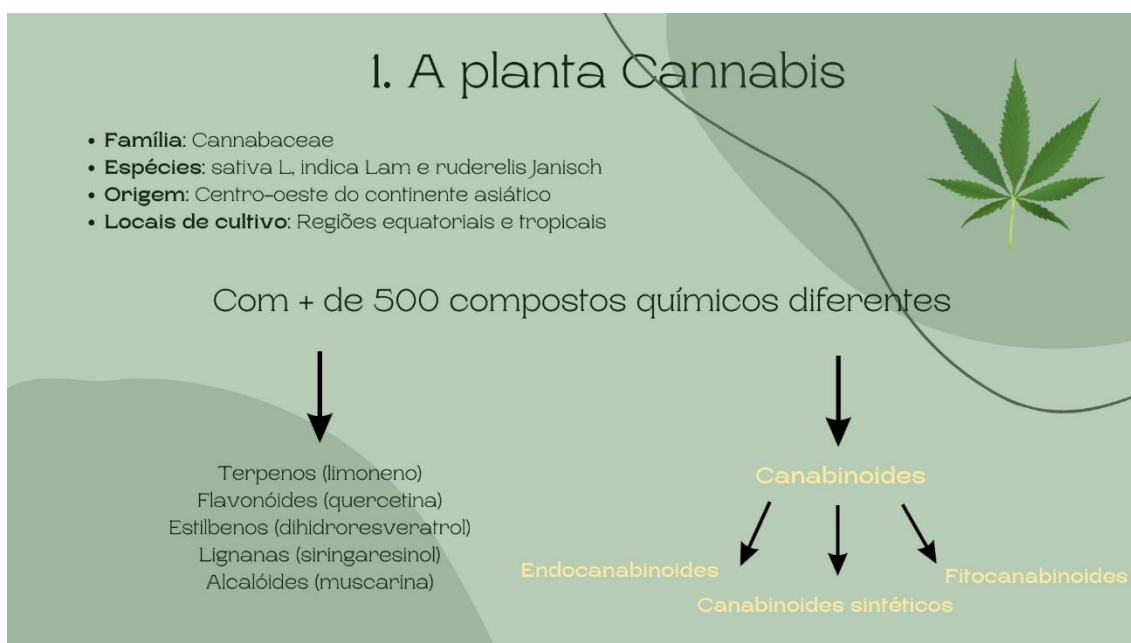
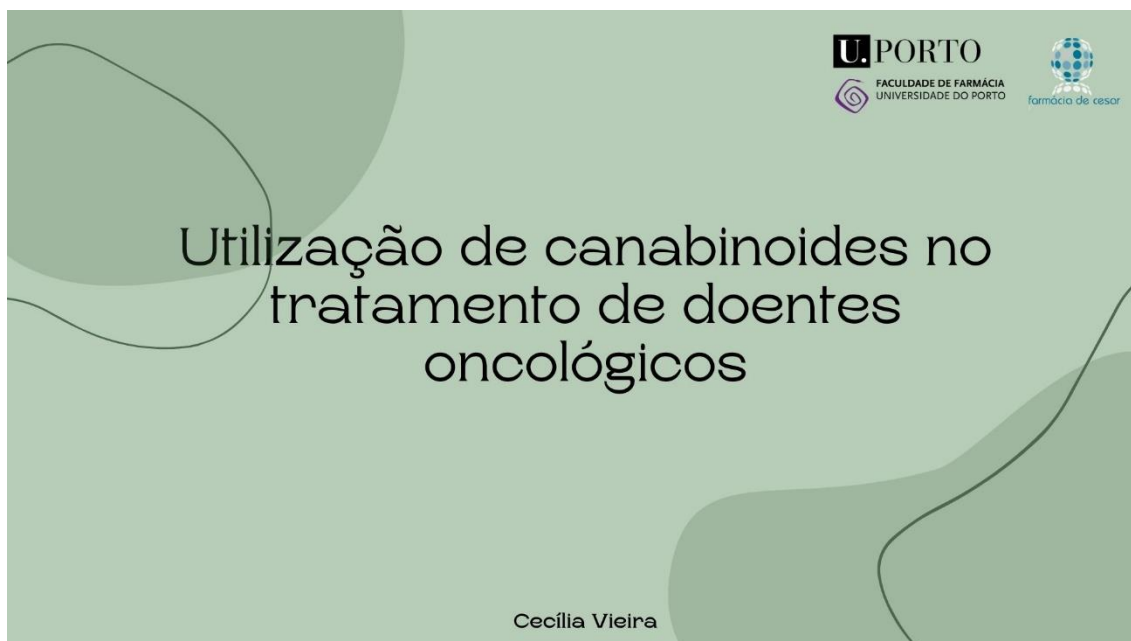


Figura 5. Exemplo de *blister* utilizado anteriormente para PIM na Farmácia de Cesar.



Figura 6. Exemplo de saco utilizado atualmente para PIM na Farmácia de Cesar.⁽¹²⁾

Anexo 4 - Formação interna à equipa da Farmácia de Cesar sobre “Utilização de canabinoides no tratamento de doentes oncológicos”



2. Sistema endocanabinoide

Sistema biológico responsável pela regulação e controlo de inúmeros processos fisiológicos

- 
- Recetores canabinoides (**CB1 e CB2**)
 - Endocanabinoides derivados de lípidos, que funcionam como agonistas desses recetores (**anandamida (AEA)** e o **2-araquidonoilglicerol (2-AG)**)
 - Enzimas responsáveis pela sua síntese e degradação

2.1. Recetores canabinoides



Recetores acoplados à proteína G de 7 domínios transmembranares

Recetores CB1 (1991)

- Predominantemente expressos no SNC, embora estejam presentes noutros órgãos e tecidos periféricos, em menor expressão.
- Afeta a libertação de neurotransmissores e mantém o equilíbrio entre a inibição e excitação neuronal.
- Responsável pelo aparecimento dos efeitos psicotrópicos.

Recetores CB2 (1993)

- Encontram-se a nível periférico, principalmente nas células e tecidos do sistema imunológico e células da linha hematopoiética.
- Papel na imunomodulação, podendo influenciar a dor, inflamação e o dano tecidual.

3. Principais canabinoides

Endocanabinoides	Fitocanabinoides	Canabinoides sintéticos
- Anandamida (AEA) 2-araquidonilglicerol (2-AG)	Δ-9-tetrahydrocannabinol (Δ-9-THC) - Canabidiol (CBD) - Canabinol Δ-8-tetrahydrocannabinol	- Dronabinol e Nabilona (análogos do Δ-9-THC) - Nabixols (mistura de 1:1 de Δ-9-THC e CBD)

3. Principais canabinoides

Endocanabinoides	Fitocanabinoides	Canabinoides sintéticos
- O AEA é um agonista parcial de alta afinidade dos receptores CB1 e praticamente inativo nos receptores CB2. - O 2-AG é um agonista total dos dois receptores com uma afinidade baixa a moderada.	- O Δ-9-THC é um agonista parcial dos receptores CB1 e CB2 que simula os efeitos dos endocanabinoides, inibe a libertação dos neurotransmissores, resultando nos efeitos psicotrópicos. - O CBD tem pouca afinidade para qualquer um dos receptores, mas acredita-se que exerça a sua ação ativando indiretamente o sistema endocanabinoide e outros alvos, em altas concentrações. Trata-se de um agonista parcial do CB2 e apresenta uma afinidade 100 vezes menor que o Δ-9-THC para os receptores CB1, sendo desprovido de atividade psicotrópica.	- Desenvolvidos com o objetivo de investigar possíveis efeitos terapêuticos e estudar a farmacologia do recetor canabinoide. - Apresentam semelhanças estruturais com os fitocanabinoides: atuam nos mesmos receptores do sistema endocanabinoide.

4. Regulamentação da Cannabis medicinal em Portugal

Lei n.º 33/2018, de 18 de julho

Estabelece o quadro legal para a utilização de medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da Cannabis para fins medicinais, nomeadamente a sua prescrição e a sua dispensa em farmácia



Objetivos:

- Tornar acessível tratamentos com base na planta Cannabis;
- Garantir que cumprem os requisitos necessários de qualidade e segurança para proteção da saúde pública;
- Prevenir o uso indevido destas substâncias;
- Limitar a sua utilização apenas quando os tratamentos convencionais não produzem os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes.

5. Utilização de canabinoides em doentes oncológicos

Profilaxia da náusea e vômito

Estudos recentes concluíram que os agonistas canabinoides **Δ -9-THC** e o **CBD** apresentam propriedades antieméticas uma vez que atuam principalmente nos recetores CBI periféricos para diminuir a motilidade intestinal, mas também podem atuar centralmente para diminuir a emese.

Dor crónica

As áreas cerebrais responsáveis pela transmissão e modulação da dor apresentam níveis elevados de recetores canabinoides CBI e CB2. Os agonistas destes recetores apresentam ações analgésicas e anti-inflamatórias, podendo ser utilizados como adjuvantes ou substitutos do tratamento com opioides. O efeito anti-inflamatório deve-se à inibição da COX2; o efeito analgésico, à inibição da libertação de neurotransmissores e neuropeptídeos das terminações nervosas pré-sinápticas.

5. Utilização de canabinoides em doentes oncológicos

Síndrome de caquexia-anorexia associado a neoplasia avançada

O sistema endocanabinoide desempenha um papel significativo na estimulação do apetite, deslocando o balanço energético para o armazenamento de energia, ou seja, acumulação de gordura. A estimulação dos recetores CBI pela **AEA** e **2-AG** causa hiperfagia, ou seja, há uma maior ingestão alimentar por parte dos doentes oncológicos, prevenindo a desnutrição associada aos tratamentos.

6. Conclusão

Obstáculos que impedem ensaios clínicos para investigar a eficácia e segurança terapêutica:

- Barreiras legislativas
- Planta composta por uma mistura complexa de bioativos
- A sua aplicação clínica torna suscetível o uso recreativo e ilícito
- Estigma associado à Cannabis que influencia a não utilização do tratamento

Estes estudos permitem aos profissionais de saúde estarem mais preparados a aconselhar os utentes sobre o uso, riscos e benefícios da sua utilização



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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