

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Pedro Alexandre Pinheiro Chagas Laranjeira

M

2023-2024

Relatório de Estágio Curricular

Pedro Alexandre Pinheiro Chagas Laranjeira

Farmácia Alírio de Barros

16 Janeiro - 01 Março, 01 Maio - 19 Julho

Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do conde

04 Março – 30 Abril

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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Lídia Baltazar Lopes

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Olinda Melo

Setembro 2024

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, 16 de Setembro de 2024

Pedro Alexandre Pinheiro Chagas Laranjeira

Resumo

O presente relatório de estágio constitui a etapa final para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e aborda, numa primeira parte, a experiência curricular em farmácia comunitária e hospitalar.

A componente de farmácia comunitária decorreu na Farmácia Alírio de Barros, durante 4 meses. Deste período destaco 5 atividades: as duas primeiras atividades decorreram no dia mundial da asma (7 de Maio) e da hipertensão (17 de Maio), nos quais, através de cartazes formativos, se pretendeu informar e sensibilizar os utentes sobre as características destas condições de uma forma sucinta e clara; seguiram-se duas atividades dirigidas à comunidade estudantil mais jovem, numa instituição de ensino, sobre a “Importância da higiene oral na manutenção dos dentes” e “Proteção Solar”, e por último, uma formação à equipa da farmácia sobre “Desparasitação veterinária – Cães e gatos”. O estágio hospitalar foi realizado nos serviços farmacêuticos da ULS Póvoa de Varzim – Vila do Conde. Deste, destaco 3 atividades: o uso concomitante de enoxaparina sódica com apixabano e a administração em sonda nasogástrica da formulação Dosulepina, carbidopa + levodopa, dois exemplos no qual foi necessária intervenção farmacêutica, e uma formação sobre tipos de pensos, cujo conhecimento é essencial para permitir uma melhor gestão dos recursos.

A segunda parte é constituída por dois temas de componente mais científica. O primeiro aborda a “Importância da inteligência artificial (IA) no combate às taxas de resistências microbianas”, no qual é exemplificado o auxílio de IA em diferentes cenários da saúde. No segundo tema foi desenvolvido o “Canabidiol no tratamento da epilepsia”, no qual são avaliadas as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, o seu interesse clínico bem como as limitações do seu uso.

Agradecimentos

Foi um longo caminho de muita tristeza e felicidade que me ajudou a crescer como pessoa.

Quero agradecer às poucas pessoas a quem tenho o prazer de chamar de amigos para a vida que me acompanharam sobretudo nos piores momentos do meu percurso.

Quero agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela fantástica metodologia de ensino e apoio aos estudantes que lá reside e à professora Susana Casal pela paciência e disponibilidade imediata que demonstrou durante a escrita do relatório.

Quero agradecer à Tuna alucinada ao qual tive o prazer de integrar, pelas bebedeiras de água, pelos estudos intensivos em retiros e sobretudo, pelo Warm-UP.

Quero agradecer à equipa da Farmácia Alírio de Barros pela paciência e apoio durante todo o período de estágio.

Quero agradecer do fundo do coração à equipa da Farmácia hospitalar da ULS Póvoa de Varzim-Vila do Conde pelo enorme apoio, simpatia e empatia que demonstraram durante todo o período de estágio com um enorme abraço à dona Ana pelos momentos engraçados.

Com isto tudo, quem merece o meu maior obrigado é a minha família, pois sempre me acompanhou e motivou... a bem ou a mal.

Obrigado.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice geral.....	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	1
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	2
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	2
1.1.A – Contextualização do estágio curricular.....	2
1.2.A – Cronograma e sua explicação.....	2
1.3.A – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Dia mundial da Asma.....	4
Atividade 2: Dia mundial da Hipertensão.....	6
Atividade 3: Importância da higiene oral na manutenção dos dentes.....	8
Atividade 4: Proteção solar.....	9
Atividade 5: Desparasitação veterinária – Cães e gatos.....	11
SECÇÃO B – Farmácia hospitalar.....	12
1.1.B – Contextualização do estágio curricular.....	12
1.2.B – Cronograma de Atividades desenvolvidas durante o estágio.....	13
1.3.B – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	15
Atividade 1: Prescrição concomitante de Enoxaparina sódica com Apixabano.....	15
Atividade 2: Formação sobre os tipos de pensos, a sua utilização e limpeza de feridas. .	16
Atividade 3: Dosulepina, carbidopa + levodopa + entacapon e Sonda nasogástrica.....	16
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	18
Tema 1 – Importância da IA no combate à taxa de resistências dos antimicrobianos.....	18
1.1 – Introdução.....	18
1.2 – Aplicabilidade do Machine learning e Deep learning.....	19
1.2.1 – Diagnóstico e previsão de RAM.....	20
1.2.2 – Prescrição de antibióticos.....	21

1.2.3 – IA no desenvolvimento de antimicrobianos.....	22
1.3 – Conclusão.....	28
Tema 2 – Canabidiol no tratamento de epilepsia.....	28
2.1 – Caracterização da epilepsia.....	28
2.2 – Prevenção e tratamento atual da epilepsia.....	29
2.2.1 – Medicamentos antiepiléticos comuns.....	30
2.3 – Canabidiol (CBD).....	30
2.3.1 – Perfil farmacodinâmico do CBD.....	31
2.3.2 – Perfil farmacocinético do CBD.....	33
2.3.3 – Interações entre o sistema canabinoide, o tetrahydrocannabinol e o canabidiol...34	
2.3.4 – Interações farmacológicas entre Canabidiol e Clobazam.....	35
2.3.5 – Eficácia e tolerabilidade de CBD no tratamento das síndromes de Dravet (DS), Lennox-Gastaut (LGS) e o Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC).....	36
2.3.6 – Efeitos adversos e toxicidade de CBD.....	38
2.3.7 – Uso off-label de CBD-Rx.....	39
2.4 – Conclusão.....	40
Conclusão global.....	41
Bibliografia.....	42
Anexos.....	50

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 – Esquema representativa da origem de bactérias resistentes	19
Figura 2 – Aplicações da IA no combate às taxas de resistência antimicrobiana	20
Figura 3 – Evolução da utilização de AI/ML em publicações no PubMed ao longo do tempo	23
Figura 4 – Pipeline experimental para biossíntese rápida sem células dos AMPs projetados a partir de fragmentos de DNA sintéticos, seguido por um teste direto de AMPs produzidos na mistura sem células para culturas bacterianas e de um ensaio de crescimento contínuo durante a noite	24
Figura 5 – Validação cruzada, curva ROC entre dois modelos de IA na identificação de BGCs	25
Figura 6 – Metodologia de ML para a previsão de produtos naturais com atividade a partir de BGCs	25
Figura 7 – Imagem representativa de um cluster de SSN de aminotransferase classe I e II	26
Figura 8 – Imagens representativas de um cluster de SSN de aminotransferase classe I e II e da estrutura da micosamina, respetivamente	26
Figura 9 – Exemplificação dos registos das ondas cerebrais medidas por um eletroencefalograma (EEG)	29
Figura 10 – Estruturas químicas do CBD e do THC, respetivamente	31
Figura 11 – Representação de diversos potenciais alvos moleculares do CBD e da sua ação	32
Figura 12 – Esquema representativo da realização de diversos ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, seguidos por OLE a decorrer, para avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD em DS, LGS e TSC	37

Índice de tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em estágio comunitário	3
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas em estágio hospitalar	13
Tabela 3 – Tabela com exemplos de algoritmos no qual é avaliada a sua performance na previsão de padrões de suscetibilidade a antibióticos em diferentes estudos	21
Tabela 4 – Aplicações de diferentes ferramentas de IA no desenvolvimento da terapia fágica	27
Tabela 5 – Estudos farmacocinéticos da solução oral de CBD (Epidiolex), de matriz plasmática, em humanos	34
Tabela 6 – Efeitos adversos crónicos do CBD em ensaios pré-clínicos	38
Tabela 7 – Efeitos adversos do CBD em ensaios clínicos	39

Índice de anexos

Anexo 1 – Questionário do cálculo do risco cardiovascular do projeto “Não Arrisque... Avalie!” ..	50
Anexo 2 – Cartaz informativo sobre o Dia Mundial da Asma	50
Anexo 3 – Cartaz informativo sobre o Dia Mundial Da Hipertensão	51
Anexo 4 – Apresentação escolar sobre a “Importância da Higiene Oral na manutenção dos dentes”	51
Anexo 5 – Apresentação escolar sobre “Proteção solar”	56
Anexo 6 – Formação na farmácia sobre “Desparasitação Veterinária I Cães e Gatos”	60

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AEDs – Medicamentos antiepiléticos/anticonvulsionantes

AMP – Peptídeo antimicrobiano

BGCs – “Clusters” de genes biossintéticos

CBD – Canabidiol

DS – Síndrome de Dravet

LGS – Síndrome de Lennox-Gastaut

MIC – Concentração Mínima Inibitória

ML – Machine Learning

PIM – Preparação individualizada de medicamentos

RAM – Resistência aos antimicrobianos

TDT – Técnica superior de Diagnóstico e Terapêutica

THC – Tetrahydrocannabinol

ULS – Unidade Local de Saúde

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1.1.A – Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia comunitária decorreu nos períodos de 16 de Janeiro a 1 de Março e de 4 de Maio a 19 Julho na Farmácia Alírio de Barros. A farmácia, situada na rua de Costa Cabral no Porto, foi fundada no final do século XIX por um médico, Dr. Alírio de Barros. Encontra-se aberta ao público de segunda-feira à sexta-feira das 8h às 20h e sábado das 8:30h até às 19h, estando os serviços encerrados nos domingos e feriados. O horário de estágio foi fixo das 9h até às 17h com 1h de almoço de segunda à sexta-feira.

A idade e localização desta farmácia na proximidade de muitas escolas, infantários e locais de trabalho, justifica a elevada variabilidade na faixa etária dos utentes que recorrem aos seus serviços.

No que toca aos seus serviços, para além dos mais comuns de dispensa de MSRM, MNSRM e aconselhamento, executa também: medição dos parâmetros bioquímicos (Glicémia, colesterol Total e triglicéridos), medição da pressão arterial, realização de testes antigénio SARS–COV–2, administração de vacinas e injetáveis e consultas de nutrição uma vez por mês com agendamento prévio. Faz também a PIM para 6 lares e instituições e alguns utentes individuais. A equipa é constituída por: 1 Diretora Técnica (Dra. Lídia Lopes), 2 Farmacêuticas (Dra. Diana Mendes e Dra. Mónica Lamas), 2 Técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica de Farmácia (Dr. Pedro Figueiredo e Dra. Beatriz Pereira), 1 Técnica auxiliar (Ana Rego) e 1 Estafeta (Leandro Carona).

1.2.A – Cronograma e sua explicação

A tabela 1 detalha todas as atividades desenvolvidas, bem como o período da realização das mesmas, ao longo dos 4 meses de estágio comunitário.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em estágio comunitário.

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Armazenamento e receção de encomendas	x	x	x	x	x
Gestão de stocks e controlo de validade	x	x	x	x	x
Gestão de reservas e devoluções	x	x	x	x	x
Medição de pressão arterial	x	x	x	x	x
Medição de parâmetros bioquímicos			x	x	x
Atendimento ao balcão assistido			x		
Atendimento ao balcão			x	x	x
PIM				x	x
Formações	x	x	x	x	x
Atividades			x	x	x

Nos primeiros 2 meses de estágio, sob a orientação da Dra. Lídia Lopes, realizei maioritariamente tarefas associadas ao *backoffice* (Receção, conferência, armazenamento, gestão de stock, devoluções, encomendas e preparação de encomendas).

Pude participar igualmente na gestão de stocks, pela verificação da validade mais curta e a quantidade de cada produto, definindo uma lista de produtos com o objetivo de perceber que produtos têm que serem devolvidos ou comercializados mais rapidamente. As devoluções aos armazenistas eram sempre efetuadas no sistema SIFARMA2000 e eram realizadas caso algum produto estivesse danificado, tenha sido pedido por engano ou por não estar faturado.

Todos os dias, a farmácia recebia pedidos por telefone ou correio eletrónico de encomendas para serem levantadas ou entregues em residências. Uma vez que estava no *Backoffice*, fiquei encarregado de, caso houvesse algum produto em falta, encomendar e efetuar a sua preparação em sacos com algumas amostras.

Estar no *Backoffice* deu-me uma perspetiva diferente do papel do farmacêutico e ajudou-me a perceber a importância que estar familiarizado com os locais de armazenamento, nomes comerciais dos medicamentos, das substâncias ativas e da seu modo de atuação, pode ter no desempenho das funções do farmacêutico, nomeadamente, na qualidade do atendimento e aconselhamento ao utente. Para além disso, desde a primeira semana, participei ativamente na medição da pressão arterial a quem necessitasse, utilizando um tensiómetro digital clássico, anotando os valores num cartão dado pela farmácia. De referir que em maio foi realizado o

projeto “Não arrisque... Avalie!” no qual, após a medição da pressão arterial, era feito um questionário anónimo e com uma duração média de 2 minutos a utentes com 40 anos ou mais, com o objetivo de calcular o risco cardiovascular, com o auxílio das tabelas SCORE, que desenvolvo na atividade 2 [anexo 1].

Posteriormente, aquando do meu retorno do estágio hospitalar em Maio, já fui desempenhando outras funções como a medição de parâmetros bioquímicos (Colesterol Total, Glicose), e atendimento ao balcão inicialmente com supervisão nos primeiros dias do retorno e posteriormente sem acompanhamento. No atendimento, tive oportunidade de realizar a dispensa de MSRM e MNSRM, de psicotrópicos, de dispositivos médicos, de produtos dermatológicos, produtos dietéticos e de suplementos alimentares.

Pude ainda assistir e colaborar na preparação individualizada de medicamentos (PIM) para as instituições parceiras e utentes da Farmácia com orientação do Dr.º Pedro Figueiredo e da Dr.ª Mónica Lamas. Esta experiência realça o papel remoto que o farmacêutico pode ter no sentido de assegurar que as bolsas sejam devidamente preparadas com a posologia, validade e medicação corretas.

Durante todo o estágio, pude assistir a formações de delegados que foram à farmácia apresentar produtos novos e campanhas ou apenas consolidar conhecimentos da respetiva marca.

1.3.A – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Dia mundial da Asma

Contextualização

Um dos principais problemas da asma é a ausência de diagnóstico no qual, por não ser detetada atempadamente, progride para uma fase mais grave e de tratamento mais condicionado [5]. Para além disso, cerca de metade dos doentes asmáticos não têm a sua asma controlada [2] sendo necessário um apelo às pessoas afetadas para a adesão ao tratamento contínuo. Assim, no âmbito do dia mundial da asma, que se realiza no dia 7 de Maio, foi desenvolvida uma campanha informativa, disponibilizada aos utentes na forma de um cartaz informativo afixado na farmácia [anexo 2]. Pretendeu-se sensibilizar as pessoas a não menosprezarem sinais e o tratamento da doença, de forma a controlar a doença e evitar complicações futuras.

Desenvolvimento/Intervenção

Asma, uma doença pulmonar crónica não transmissível, afeta cerca de 6.8% da população portuguesa, sendo muito comum na infância (8,4%) [1,2].

Esta doença caracteriza-se por uma excessiva resposta do sistema imunitário nas vias aéreas face aos agentes irritantes provocando inflamação e consequente contração do músculo liso o que vai dificultar o processo de respiração [3].

Há vários fatores que podem estar relacionados com o desenvolvimento da asma sendo muito difícil encontrar uma causa única e direta. O fator genético acaba por ter um relevância significativa sobretudo se for um parente próximo (25% de risco de desenvolver a doença se for um progenitor asmático, 50% de risco se forem ambos) [5]. Outros fatores como a exposição a alergénios e irritantes ambientais, exposição ao tabaco, nascimento prematuro e de baixo peso, infeções víricas ou obesidade, podem também contribuir para o desenvolvimento desta doença crónica.

Geralmente os sintomas não são persistentes, estando normalmente associados a crises mais ou menos frequentes. Dentro dos sintomas, os mais comuns são: dispneia, tosse persistente maioritariamente de noite, sensação de aperto no peito, pieira [3,22].

Atualmente a asma não tem cura, no entanto, estão disponíveis diversos tratamentos e medidas no sentido de controlar e prevenir o seu desenvolvimento. Quanto à prevenção, evitar exposição a alergénios, ao tabaco, administração de vacinas para alergias são algumas das medidas que diminuem o risco de asma [4]. Relativamente ao tratamento, a forma terapêutica mais recorrente passa pelo uso de um inalador, atuando diretamente nos pulmões, pela toma de anti-inflamatórios como corticoides, por vezes com associação de um broncodilatador (vai abrir as vias aéreas e aliviar os sintomas), uso de modificadores de leucotrienos ou de metilxantinas (menos comum), por exemplo [4]. A terapêutica deve ser personalizada conforme a condição do utente e pode ser diária por se tratar de uma doença crónica dependendo dos sintomas e dos tipos de inaladores disponíveis. Para além disso, é muito importante haver educação das pessoas, sobretudo asmáticas, de forma a possibilitar uma atitude mais responsável na adesão ao tratamento e controlo dos sintomas em caso de emergências.

Conclusão

O tratamento preventivo e a educação são essenciais, sobretudo, quando há um grande número de casos de má adesão ao tratamento pelo uso incorreto dos dispositivos inalatórios, sendo da responsabilidade do farmacêutico intervir precocemente de forma a evitar complicações futuras. Assim, nesta atividade é enaltecida o papel do farmacêutico e de qualquer profissional de saúde

na importância que a educação e a disponibilidade de informação têm na prevenção e controlo da progressão dos sintomas por parte dos utentes.

Atividade 2: Dia mundial da Hipertensão

Contextualização

Com o intuito de alertar os utentes para a importância de uma avaliação regular da pressão arterial para uma intervenção precoce no sentido de evitar situações de hipertensão, foi realizada no dia 17 de Maio uma ação educativa. A elaboração e afixação de um cartaz informativo [anexo 3], teve como objetivo sensibilizar as pessoas a não menosprezarem sinais e sintomas de maneira a prevenir e controlar a hipertensão arterial.

Desenvolvimento/Intervenção

A hipertensão arterial é uma doença comum por todo o mundo onde cerca de 1 em cada 3 adultos é hipertenso e em Portugal estima-se que o valor esteja perto de 42,6% no qual, tal como a asma, há muitos casos ausentes de diagnóstico e apenas 11,2% dos casos estão controlados [7]. Esta condição caracteriza-se por uma pressão sanguínea excessiva na parede das artérias durante a sua circulação e é definida quando os valores da pressão máxima/sistólica são iguais e superiores a 140 mmHg e da pressão mínima/diastólica são iguais e superiores a 90 mmHg [6,7].

Na maioria dos casos de hipertensão, as causas não são conhecidas (hipertensão primária, cerca de 90-95% dos casos), sendo sempre um desafio perceber e interpretar os fatores de risco associados. No entanto, há causas/fatores de risco mais recorrentes, entre os quais: o stress, sedentarismo, obesidade, consumo de tabaco e ingestão excessiva de sal, açúcar, álcool ou cafeína. Por outro lado, só cerca de 5-10% dos casos têm causa conhecida (hipertensão secundária) nomeadamente: doenças endócrino-metabólicas, síndrome de apneia do sono, coartação da aorta, doenças renais e até a própria medicação. Para além disto há fatores não modificáveis como idade, sexo e raça que também podem ter influência nos valores de pressão arterial [6,7,8,9].

A hipertensão arterial é uma doença silenciosa porque na maioria dos casos não provoca sintomas diretamente relacionados com a subida da pressão arterial. No entanto, com o decorrer do tempo, podem começar a surgir lesões nos principais órgãos como o cérebro, coração e rins levando a doenças como angina de peito, insuficiência renal e cardíaca, AVC, disfunção erétil, perda gradual da visão ou enfarte do miocárdio. O aparecimento destas condições ou uma subida muito brusca dos valores de pressão arterial, podem, então, dar origem a sintomas como

tonturas, zumbidos, cefaleias, falta de ar, dores de cabeça, aumento dos batimentos cardíacos, etc. [6,7,8,9].

Por se tratar de uma doença silenciosa, o diagnóstico vai ter como base, os valores de pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg e verificação que estão acima do normal em mais do que uma medição em dias diferentes. Devem ser sempre feitas 3 medições, com 1 a 2 minutos de diferença, onde a primeira é descartada e é feita a média das duas últimas. Pode ser realizado por um profissional de saúde num consultório, no domicílio pela própria pessoa ou através de uma monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) durante 24h. Consoante os valores medidos, a frequência da medição pode variar: a cada 5 anos (valores $\leq 120/80$ mmHg), a cada 3 anos (valores 120-129/80-84 mmHg), a cada ano (valores 130-139/85-89 mmHg).

Para além da medição dos valores, devem ser feitos exames complementares de forma a entender a origem e complicações associadas como electrocardiograma, ecocardiograma, história familiar e clínica, exame físico, análises ao sangue e urina.

A prevenção passa muito pela adoção um estilo de vida saudável como não fumar, ter controlo do peso, ter bons hábitos alimentares, fazer exercício físico regular, evitar consumo excessivo de álcool e sal.

O tratamento depende muito da gravidade do caso. Numa fase inicial, medidas não farmacológicas como ter rotinas e hábitos alimentares saudáveis, poderão ser suficientes [7,8]. Caso não seja, existem diversos medicamentos no mercado disponíveis para o tratamento de hipertensão arterial sendo responsabilidade do médico qual medicamento ou combinação utilizar, e responsabilidade do farmacêutico verificar se a medicação está devidamente prescrita e aconselhar o utente quanto à correta utilização, reforçando a importância da manutenção das medidas não farmacológicas.

Os utentes mostraram-se bastante recetivos à informação transmitida, aproveitando momentos de espera para lerem e por vezes colocarem questões aquando do atendimento. O cartaz serviu igualmente de suporte no aconselhamento a doentes com esta patologia.

Conclusão

Com esta atividade reconheci a importância que um profissional de saúde, mais precisamente farmacêutico, tem na educação e acompanhamento do utente, o que pode ajudar muito no controlo ou prevenção de complicações associadas à saúde.

Atividade 3: Importância da higiene oral na manutenção dos dentes

Contextualização

A manutenção de uma boa higiene oral é muitas vezes desvalorizada mas é extremamente importante para prevenção de vários problemas que possam provocar desconforto à pessoa em causa, como por exemplo, mau hálito ou cáries. Com o objetivo de educar, neste caso, os mais jovens, aliada à minha vontade e da farmácia de fazer expedições informativas a estabelecimentos de ensino, decidi realizar, no dia 26 de Maio, uma apresentação personalizada na OSMOPE (creche, jardim de infância e ATL): “Importância da higiene oral na manutenção dos dentes” [anexo 4].

Desenvolvimento/Intervenção

A cárie dentária é uma doença crónica não transmissível com alta prevalência por todo o mundo que afeta todas as idades. É considerado um grave problema de saúde pública, segundo a OMS, afetando cerca de 90% da população portuguesa e mais de 40% da população mundial [11,12,13,16].

A cárie é uma doença de origem polimicrobiana e de carácter multifatorial, o que significa que o seu desenvolvimento depende da interação de diversos fatores. Fatores como: a presença de microrganismos patogénicos, a suscetibilidade dos tecidos dentários à dissolução ácida, a composição da saliva e a disponibilidade de hidratos de carbono, precisam de coexistir em condições críticas e durante um certo período de tempo para que ocorra o desenvolvimento de cárie [14, 15,16].

A formação da cárie decorre em 3 etapas, iniciando pela formação de placa bacteriana, derivada dos restos alimentares acumulados e de uma má escovagem dentária, seguida da libertação de ácidos e desgaste do esmalte, uma vez que as bactérias da placa vão utilizar os açúcares dos alimentos para produção de ácidos que vão atacar o esmalte para culminar na destruição progressiva dos dentes, com um aumento de orifícios no dente caso a cárie não seja removida numa fase inicial.

Embora a maioria dos sinais e sintomas já se incorporem no senso comum da sociedade atual, como referido anteriormente, a sua prevalência continua a ser desvalorizada. O aparecimento de sintomas depende muito da fase de progressão em que a cárie se encontra. Os mais comuns são: dor constante no dente, elevada sensibilidade a diferenças de temperatura (alimentos frios ou quentes), mau hálito, presença de manchas de cor variável consoante o estágio em que se encontra e gengivas inchadas e avermelhadas [19,20].

Efetuar uma higiene oral diária correta é a base da prevenção de cáries. Daqui englobam-se: Escovagem mínima de 2 vezes por dia, durante 2 minutos, após as refeições, uso de fio dental para zonas entre os dentes de difícil acesso, hábitos alimentares saudáveis, ir ao dentista pelo menos de 6 em 6 meses, e, caso recomendado, uso de elixir bucal [12,15,17,18].

Relativamente ao tratamento, há maioritariamente 3 situações: (i) a cárie encontra-se apenas no esmalte e não atingiu a dentina, onde o uso de uma pasta fluoretada combinado com uma escovagem e limpeza adequada dos dentes é suficiente; (ii) a cárie atinge a dentina e é pequena, sendo necessária intervenção médica para a remoção do tecido danificado e substituição, geralmente, com compósito; (iii) a cárie atinge a dentina e é extensa, sendo necessária intervenção médica com anestesia para a remoção e substituição do tecido danificado ou, em casos mais graves onde a cárie atinge a câmara pulpar, para a desvitalização do dente ou sua remoção (primeira dentição).

A formação na escola abordou a constituição dos dentes e sua função, salientando a importância de uma higiene correta e visita regular ao dentista para garantir uma dentição saudável ao longo da vida. Foi apresentada em 2 turmas, com idades compreendidas entre os 6 e 14 anos, tendo sido suportada por uma apresentação dinâmica, projetada, adaptada à idade dos participantes. Sempre acompanhado de uma farmacêutica e das educadoras, os estudantes demonstraram muito interesse, caracterizado por uma sessão de perguntas pertinentes durante e após a apresentação.

Conclusão

Os dentes são, de facto, estruturas de extrema importância para o ser humano, no sentido em que, sem uma estrutura dura que nos permita por exemplo mastigar alimentos, torna-se mais difícil a própria alimentação, ou seja, a sobrevivência. Para além disso, o facto de ser constituídos por nervos, obriga a uma especial atenção na sua manutenção de forma a não provocar dores intensas e promover o desconforto do utente. A preparação e mesmo a própria apresentação ensinou-me bastante, não só pela informação em si mas também fez-me perceber que adotar um papel ativo, enquanto farmacêutico na sociedade, tem um impacto positivo no futuro.

Atividade 4: Proteção solar

Contextualização

Com o aproximar do Verão, e por norma, dos dias de sol e calor, achei oportuno realizar uma atividade com o intuito de informar, neste caso os mais jovens, acerca da importância da proteção

solar e de que forma, pequenas atitudes, podem evitar queimaduras solares para eles, que são mais vulneráveis a queimaduras, e para a família. Assim, no dia 27 de Maio, fiz uma apresentação personalizada na OSMOPE (creche, jardim de infância e ATL): “Proteção solar” [anexo 5].

Desenvolvimento/Intervenção

Escaldões ou eritemas solares são queimaduras provocadas pela exposição excessiva ao sol e aos raios UV e podem ocorrer durante todo o ano. Na verdade, o termo “exposição solar excessiva” é muito variável dependendo de vários fatores como o tipo de pele, a sensibilidade individual, fatores genéticos, duração, frequência e intensidade da exposição [23,24,25].

As queimaduras podem ser de 1º grau, superficiais, envolvendo apenas a epiderme, caracterizada por uma dor intensa e vermelhidão local, sem bolhas, pele seca e resolvendo-se usualmente no período de cerca de uma semana [26,27]. As queimaduras de 2º grau subdividem-se em superficiais (envolvem a epiderme e parte superficial da derme, com sintomatologia semelhante às queimaduras do 1º grau, com bolhas preenchidas com um líquido transparente), e profundas (envolvem a epiderme e a derme, com dor moderada pela possibilidade de haver destruição de terminações nervosas da pele, com bolhas geralmente perfuradas), requerendo as últimas atenção médica [26,27].

A prevenção passa pelo uso de roupas frescas que cubram o corpo, evitar as horas de maior intensidade solar, aplicar um protetor solar com o Fator de Proteção Solar (FPS) adequado à pele, 15 a 30 minutos antes da exposição e ter atenção a possíveis reações adversas de hipersensibilidade solar na toma de medicamentos.

Quanto ao tratamento, deve-se permanecer em zonas com sombra, usar loções para aliviar o desconforto, arrefecer a pele queimada com banhos ou compressas frias e beber muita água [26, 28] garantindo que as queimaduras mais complicadas têm acompanhamento médico.

A formação foi bem concretizada, no qual, tal como na atividade, foi demonstrado muito interesse no conhecimento a ser transmitido. Foi abordada a importância da exposição solar em termos de produção de fatores essenciais à vida, como a vitamina D, ou o bem-estar geral, garantindo que fica salvaguardada a prevenção da exposição excessiva e, no caso de queimadura, o seu tratamento e aprendizagem para evitarem situações futuras.

Conclusão

É sempre importante consciencializar as pessoas a optar por medidas preventivas a queimaduras solares de forma a evitar complicações como cancro ou envelhecimento precoce da pele. A apresentação permitiu aos jovens perceber a importância de sermos cuidadosos com a nossa exposição solar de uma forma objetiva, clara e divertida.

Atividade 5: Desparasitação veterinária – Cães e gatos

Contextualização

Durante o meu estágio curricular, deparei-me com um utente que queria um desparasitante interno + externo para o seu cão. Não sendo uma área onde estava plenamente à vontade, e estando a equipa consciente de que um reforço formativo nesta temática seria do interesse de toda a equipa, surge a oportunidade de fazer uma formação sucinta com duração aproximada de 10 minutos sobre o tema de forma a promover um aconselhamento uniforme e objetivo por toda a equipa [anexo 6].

Desenvolvimento/Intervenção

A desparasitação veterinária consiste na administração de substâncias anti parasitárias para prevenção e/ou tratamento de doenças parasitárias tornando-se imprescindível a sua adoção para evitar ou reduzir o desconforto do animal afetado e o nosso, em casos de zoonose.

Dependendo do local de atuação do desparasitante, podemos ter uma desparasitação interna, geralmente sob a forma de comprimidos ou pastas para administração oral, que atua sobre os endoparasitas (parasitas pulmonares, intestinais e urinários), ou uma desparasitação externa, sob a forma de comprimidos, sprays, pipetas (Spot-On) e coleiras, que atua sobre os ectoparasitas (insetos, ácaros, carraças).

No que respeita aos desparasitantes, a apresentação focou sucintamente os tipos e as características de alguns dos desparasitantes mais comuns no mercado, como as pipetas de Finopril e S-Metropeno; os comprimidos depraziquantel e milbemicina; ou as coleiras contituídas por imidacloprida e flumetrina, ou deltametrina, de diversas marcas comerciais.

Foi ainda abordada a altura ideal para ser feita a desparasitação no cão, no qual a interna deve ser realizada a partir das 2 semanas de vida, com intervalos de reaplicação variáveis consoante a idade do mesmo (até 2 meses – 15 em 15 dias; 2 a 6 meses – 1 vez por mês; a partir dos 6 meses – em cada 3 meses no mínimo) e a externa deve ser realizada a partir de 1 mês de vida com a frequência a variar conforme o produto utilizado [29,30].

Relativamente à desparasitação no gato, a desparasitação interna deve ser realizada a partir das 3 semanas de vida, com intervalos de reaplicação variáveis consoante a idade do mesmo (até 2 meses – 15 em 15 dias; 2 a 6 meses – 1 vez por mês; a partir dos 6 meses – em cada 3 meses no mínimo se estiver em contacto com o ambiente exterior à casa) e a externa, tal como os cães,

deve ser realizada a partir de 1 mês de vida e a frequência varia conforme o produto utilizado [29,30].

Conclusão

É sempre importante ter conhecimentos básicos, no âmbito da farmácia comunitária, sobre a desparasitação de modo a assegurar um aconselhamento coeso e objetivo sempre que necessário, na vertente doméstica visto ser a mais frequente no contexto de farmácia comunitária. A formação demonstrou ter relevância para a equipa da farmácia no qual foram esclarecidas algumas questões, como por exemplo, a existência de um desparasitante interno e externo, simultâneo, um dos motivos da realização da atividade.

SECÇÃO B – Farmácia hospitalar

1.1.B – Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Hospitalar decorreu no período entre o dia 4 de Março de 2024 a 30 de Abril de 2024 nos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde Póvoa de Varzim – Vila do Conde (ULS), na Póvoa de Varzim.

A ULS Póvoa de Varzim/Vila do Conde tinha, até o ano 2023, a designação de Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde (CHPVVC) que resultava da fusão de duas unidades hospitalares (Hospital de S. Pedro Pescador – Póvoa de Varzim) e (Hospital Distrital de Vila do Conde) que, embora tenha sido constituída no dia 27 de Abril de 2000, através da Portaria nº 235/2000, só entrou em vigor em Dezembro de 2001, data no qual a distribuição dos serviços foi moldada segundo as características estruturais das diferentes unidades.

Atualmente, a Unidade Local de Saúde Póvoa de Varzim/ Vila do Conde, formada a 1 de janeiro de 2024 segundo o Decreto-Lei n.º 102/2023, de 7 de novembro, integra não só as duas Unidades de Saúde da Póvoa de Varzim e de Vila do Conde como também várias USFs e centros de saúde entre as quais: Casa dos Pescadores, Eça de Queiroz, Aqueduto, São Simão da Junqueira, Santa Clara, Mar, Ondas, Corino Andrade, Caminho Santiago, Terra e Mar, Navegantes, Santo Amaro, Modivas e Cruz de Malta.

Os serviços Farmacêuticos da ULS, centralizados na Póvoa de Varzim, estão funcionais de segunda-feira à sexta-feira das 9h até às 16h, com exceção de feriados e o meu horário foi fixo das 9h até às 16h. Estes serviços são responsáveis pela aquisição, controlo, armazenamento e distribuição dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos de maneira a garantir a

segurança, qualidade e eficácia da terapêutica medicamentosa aos doentes pelo serviços hospitalares e pelos centros de saúde.

Para além disso, existem circuitos e protocolos padronizados na distribuição de alguns medicamentos entre os quais: Hemoderivados, Benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes.

A equipa associada a estes serviços é constituída por: 1 Farmacêutica responsável pelos Serviços farmacêuticos (Dra. Rosa Armandina), 3 Farmacêuticas especialistas (Dra. Irene Coelho, Dra. Olinda Melo, Dra. Ana Salgueiro), 5 Técnicas Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) (Dra. Ana Isabel Moreira, Dra. Elisa Costa, Dra. Diana Silva, Dra. Nélia Martins, Dra. Maria Gabriela Ribeiro), 2 Assistentes Técnicas (Maria Teresa Cunha, Paula Oliveira), 3 Assistentes Operacionais (Aurélia Carvalho, Ana Silva, Nuno Toscano).

1.2.B – Cronograma de Atividades desenvolvidas durante o estágio

A tabela 2 detalha todas as atividades desenvolvidas, bem como o período da realização da mesmas, ao longo dos 2 meses de estágio hospitalar.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas em estágio hospitalar

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro
Validação de prescrições de dose unitária	x	x
Preparação e validação de malas de dose unitária	x	x
Dispensa de Hemoderivados	x	x
Dispensa em ambulatório	x	x
Gestão e reposição de stock		x
Contagem de Entradas e Saídas de Benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes		x
Reembalagem de medicamentos		x
PIMReceção de encomendas, distribuição clássica		x

Durante todo o período de estágio, realizei a validação de prescrições de dose unitária, a preparação de malas, de manhã, com gavetas individualizadas para cada doente num serviço para as próximas 24h seguida de uma conferência das gavetas, sob a supervisão da Dra. Olinda. Posteriormente, à tarde, o processo repete-se para as gavetas com prescrições alteradas pelos médicos.

Tive a oportunidade de assistir à dispensa de Hemoderivados. Os medicamentos hemoderivados (Albumina Humana, fatores de coagulação, fibrinogénio, complexo protrombínico e imunoglobulinas) são substâncias derivadas do plasma humano que, por haver um risco de transmissão de infeções após a sua administração, são alvo de um controlo muito apertado. Após o registo informático, as prescrições são efetuadas num impresso próprio com duas vias (VF – Via Farmácia e VS – Via Serviço) e enviadas à farmácia. O farmacêutico valida a prescrição e atribui à requisição um número sequencial e faz o registo do medicamento, do lote, do fornecedor, da quantidade e verifica o número do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) emitido pelo INFARMED. Após isto, é registada a dispensa do medicamento por doente no sistema informático. O hemoderivado devidamente identificado com o nome do doente é enviado para o serviço requisitante, juntamente com a via serviço onde será registada a administração pelo enfermeiro e fica arquivada no processo do doente, a via farmácia fica arquivada nos Serviços farmacêuticos.

A dispensa de medicamentos em doentes em ambulatório consistiu na dispensa gratuita e exclusiva dos serviços farmacêuticos dos hospitais do SNS: de medicação semanal para doentes do Hospital de Dia de Saúde Mental, de anti-inflamatórios ou analgésicos para 3/5 dias a doentes intervencionados na Unidade de Cirurgia de Ambulatório (UCA) e de biológicos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatóide, psoriática, idiopática juvenil poliarticular, espondilite anquilosante e psoríase em placas, segundo a portaria nº 48/2016. A dispensa de medicamentos biológicos obedece a vários parâmetros: justificação (em impresso próprio) sobre a elegibilidade deste tipo de fármacos de acordo com o estabelecido pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, receita devidamente identificada com a designação de receita biológica (BIO). Após validação da justificação, é efetuada a compra do medicamento para o doente e fornecido mensalmente mediante a apresentação de nova receita, e o doente é alertado sobre as condições de armazenamento e transporte, visto tratarem-se de medicamentos de frio.

Durante o último mês de estágio contactei com a gestão de stocks, onde tive oportunidade de perceber a sua importância e auxiliar os TDT na reposição das preparações unidose nos locais correspondentes. Participei no controlo das benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos, realizado 3 vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feiras), estando ciente da importância do controlo de toda a sua circulação para que não haja discrepâncias na contagem. Tive a oportunidade de auxiliar na reembalagem de medicamentos, função realizada tradicionalmente por assistentes operacionais, equipados com luvas, touca e avental descartáveis, numa máquina isolada do resto dos serviços farmacêuticos, onde os comprimidos são fraccionados e

reembalados de forma unitária. A embalagem tem estar devidamente identificada com a Designação Comum Internacional (DCI), lote, prazo de validade, dosagem e a unidade de medida correspondente. Este tipo de serviço é importante pois é necessário para respeitar as doses prescritas pelos médicos aos doentes bem como para assegurar a qualidade, segurança e eficácia na administração destes.

Efetuei também a receção de encomendas com a supervisão da TDT responsável da semana correspondente.

Relativamente à distribuição clássica, tive a oportunidade de participar na distribuição de produtos de saúde e formas de apresentação multi-dose, sendo sempre necessário repor as quantidades previamente estabelecidas entre o enfermeiro-chefe, o responsável pelos serviços farmacêutico e o diretor de serviço, para cada serviço clínico, de forma a não haver quebras no funcionamento destes.

1.3.B – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Prescrição concomitante de Enoxaparina sódica com Apixabano

Contextualização

Na minha 2ª semana de estágio enquanto estava a validar as prescrições com a minha monitora de estágio, Dra. Olinda Melo, deparei-me com uma situação de utilização simultânea de Apixabano (Medicamento de Domicílio) e Enoxoparina Sódica 40 mg/ 0,4 mL. No início não identifiquei o problema mas após uma breve explicação da Drª. Olinda Melo e a consulta dos RCMs de ambos os medicamentos, apercebi-me que se trataria de um problema de calendarização e que poderia ter efeitos graves se não fosse corrigido.

Desenvolvimento/Intervenção

O Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa, que não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica, tendo assim a capacidade de prevenir a formação de trombina e de desenvolvimento do trombo [31].

A enoxoparina sódica é uma Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), com início de ação imediato após administração subcutânea que, por mediação da antitrombina III, forma um complexo que inibe irreversivelmente o Fator Xa [32].

Ora, tal como referido no RCM, o uso concomitante de Apixabano com outros anticoagulantes, por exemplo, enoxoparina sódica, possui um efeito aditivo aumentando o risco de hemorragia.

Após a deteção do erro, foi comunicada a situação ao médico alertando para a necessidade de calendarização do uso de Enoxaparina sódica de forma a remover a sua utilização quando o Apixabano estiver em posse do doente no hospital, e assim, não tomar os dois simultaneamente.

Conclusão

É sempre importante estar atento aos pormenores de uma forma minuciosa e assertiva de forma a prevenir potenciais problemas acrescidos desnecessários. Isto só enaltece a importância do papel do farmacêutico no dia-a-dia seja em ambiente: hospitalar, comunitário ou industrial, em que uma postura interventiva e crítica transmite mais confiança a quem depende de nós.

Atividade 2: Formação sobre os tipos de pensos, a sua utilização e limpeza de feridas

Contextualização

Na minha 3ª semana de estágio, a Dra. Olinda Melo (Membro-integrante da Comissão de Tratamento de Feridas) tinha uma apresentação a realizar acerca dos vários tipos de pensos existentes no hospital, dirigida à equipa de enfermeiros e convidou-me para assistir.

Desenvolvimento/Intervenção

O uso correto e seletivo dos pensos bem como o conhecimento aprofundado das suas características é de extrema importância nos cuidados hospitalares pois, de um modo geral, garante uma maior eficácia: no tratamento de infeções (exemplo - material de penso com prata e iodo), na promoção da cicatrização (exemplo - biafine), no controlo de exsudado (exemplo - materiais de pensos com poliacrilatos, carboximetilcelulose sódica, alginato, espuma de poliuretano) e na minimização de danos cutâneos (exemplo – hidrocoloides) e na economização dos recursos [33].

Conclusão

O conhecimento das características dos pensos é uma mais-valia para os farmacêuticos uma vez que possibilita a gestão dos recursos, a garantia da eficácia do tratamento do paciente pelas razões acima referidas e ser parte integrante da equipa multidisciplinar que cuida de doentes com ferida.

Atividade 3: Dosulepina, carbidopa + levodopa + entacapona e Sonda nasogástrica

Contextualização

Na 5ª semana de estágio, em conjunto com a Dra. Olinda Melo, deparei-me com a seguinte situação: Um doente medicado com Dosulepina e Carbidopa + Levodopa + Entacapona em

comprimidos (medicação do domicílio) e foi-lhe aplicado uma dieta por sonda nasogástrica (SNG).

Desenvolvimento/Intervenção

A dosulepina (Protiadene), é antidepressor tricíclico que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, na forma de comprimidos revestidos [34]. A formulação Carbidopa + Levodopa + Entacapona, constituída por um inibidor periférico da dopa descarboxilase (Carbidopa), um inibidor do catecol o-metiltransferase (Entacapona) e um precursor de dopamina (Levodopa), é um antiparkinsoniano, indicada no tratamento de doentes com flutuações, na forma de comprimidos revestidos por película [35].

O problema surge pela falta de informação no RCM sobre a possibilidade de estes medicamentos poderem ser triturados para administração via sonda e por isso foi necessário uma abordagem mais interventiva.

Quanto à Dosulepina, foi preciso entrar em contacto com o laboratório, que após ser questionado acerca da possibilidade de uma via de administração, que não está presente no RCM, respondeu que não havia dados disponíveis relativamente à eficácia e segurança do produto administrados por esta via.

No que toca à formulação Carbidopa + Levodopa + Entacapona, a informação foi obtida a partir da Deglufarm (uma ferramenta digital com recomendações para uma administração segura de medicamentos em pacientes com disfagia ou com problemas de deglutição, fundamentada por um grupo de especialistas da Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) à qual a resposta foi positiva [36].

No final, o médico prescritor foi contactado e fez alterações na prescrição com base nas informações transmitidas.

Conclusão

Esta atividade enfatiza a importância que uma postura interventiva e a busca por informação têm no papel de um profissional de saúde e que, em caso de dúvidas, por falta de evidência científica, não se deve tomar uma posição e dar uma resposta definitiva.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Importância da IA no combate à taxa de resistências dos antimicrobianos

1.1 – Introdução

Inteligência artificial, um conceito que até ao início destas últimas décadas não passava de algo fictício aplicado sobretudo em filmes de Hollywood e livros, como o “futuro”, tem demonstrado resultados cada vez mais otimistas, uma crescente margem de progressão em várias áreas, nomeadamente a científica, e sobretudo, esperança de que no futuro contribua para a resolução dos problemas que hoje não têm solução.

De facto, o ser humano sempre quis criar uma máquina que tivesse a capacidade de pensar e agir como ele mesmo e foi durante a 2ª guerra mundial que começou a haver um maior interesse de várias áreas no desenvolvimento deste conceito. No entanto, só em 1972, começaram a surgir aplicações na área da saúde como o desenvolvimento do sistema MYCIN na Unidade de Stanford, projetado para o auxílio do diagnóstico e tratamento de infeções bacterianas [37,38].

A resistência microbiana é uma das principais ameaças globais à saúde pública e ao desenvolvimento científico que contribui para milhões de mortes por todo o mundo anualmente.

De acordo com a OMS, os antimicrobianos são “medicamentos utilizados para prevenir e tratar doenças infecciosas em humanos, animais e plantas”, então, quando se observa falta de eficácia destes na sua função de controlo da resposta imunitária pode-se desenvolver uma RAM. Ora, é aqui que a IA, enquanto ferramenta auxiliar, tem revelado um papel inovador e importante no cálculo e previsão de resultados numa abordagem objetiva e imparcial [39,40].

O Ambiente hospitalar é um dos focos principais para o desenvolvimento de resistências a antimicrobianos devido ao uso intensivo de antibióticos, à alta densidade de pacientes ou até mesmo a proximidade entre eles, por exemplo.

Contudo, há diversas outras causas promotoras do desenvolvimento de resistências microbianas, incluindo a transferência horizontal de genes, modificações genéticas espontâneas ou por seleção natural de bactérias resistentes (representada na figura 1), prescrições desnecessárias, com uso prolongado, uso descontrolado de antibióticos em agropecuária, mobilidade humana, falta de controlo e regulamentação e más condições de higiene e saneamento com maior utilização de antimicrobianos [41,42,43].

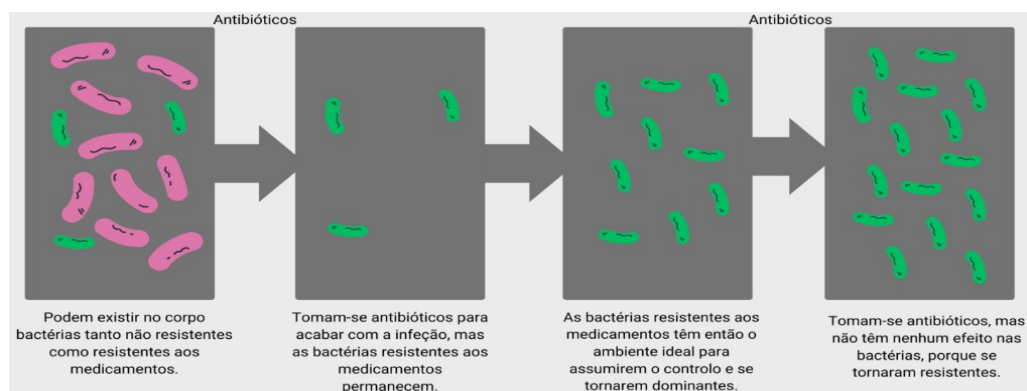


Figura 1 – Esquema representativo da origem de bactérias resistentes [adaptado 46].

As bactérias a verde representam as bactérias resistentes aos medicamentos.

As consequências são maioritariamente visíveis na área da Saúde e de economia e acabam por estar inter-relacionadas entres si. Destacam-se a perda de eficácia das terapias profiláticas, por exemplo, após operações ou em procedimentos invasivos, promoção de complicações médicas graves, redução da eficácia de tratamentos padrão e de longo prazo, risco acrescido de surtos e epidemias, diminuição da eficácia de medidas de prevenção como vacinação ou hábitos de higiene, aumento do tempo de internamento por haver uma recuperação mais lenta e, para finalizar, o aumento da mortalidade. Isto, obviamente vai ter um impacto económico negativo, devido ao acréscimo no investimento feito para combater as consequências associadas [44,45].

1.2 – Aplicabilidade do Machine learning e Deep learning

Antes de abordar as aplicações de IA no combate às RAMs, é necessário compreender dois conceitos cruciais que são a base dos algoritmos e metodologias posteriormente referenciados.

Machine learning (ML) e Deep learning (DL) são dois ramos específicos da IA que estão em crescente desenvolvimento na atualidade, na era digital. Os dois acabam por se relacionar, uma vez que DL é um subconjunto de ML. ML representa um método de análise de dados, a partir da criação de algoritmos, capaz de identificar problemas e solucioná-los sem uma grande intervenção humana. O DL, por sua vez, é focado em modelos de rede neural artificiais com o intuito de simular completamente o cérebro humano, onde não há qualquer interação humana, sobretudo na revisão dos dados, ao contrário da ML.

Com a crescente procura por soluções mais eficientes, rápidas e económicas, tem havido um crescente interesse destes conceitos em várias áreas, incluindo na saúde, com as taxas de prevalência alarmantes de resistências a antimicrobianos [73,74].

A figura 2, por sua vez, representa algumas das aplicações mais importantes da inteligência artificial no combate às resistências microbianas.

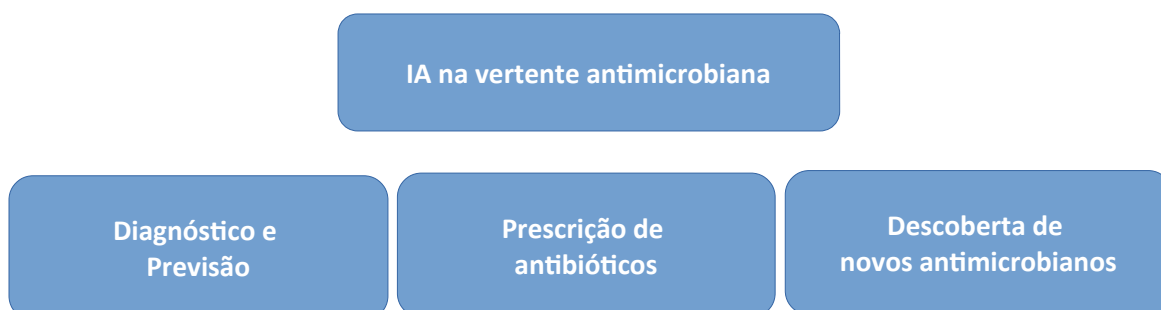


Figura 2 – Aplicações da IA no combate às taxas de resistência antimicrobiana (adaptado 48).

1.2.1 – Diagnóstico e previsão de RAM

Atualmente, as técnicas de microbiologia clínica mais utilizadas para o diagnóstico de RAM são o teste de suscetibilidade antimicrobiana e o sequenciamento do genoma completo para teste de suscetibilidade antimicrobiana (WGS-AST). A primeira técnica é a mais simples e fácil de usar, no entanto, requer no mínimo 1 dia para produzir resultados, tornando-se pouco prática em casos de intervenção clínica rápida, e não explica o mecanismo de resistência antimicrobiana, refletindo-se essencialmente nos dados fornecidos pela fenotipagem. Por outro lado, a WGS-AST, apesar de requerer uma vasta base de dados, apresenta resultados com alta precisão e consistência, numa questão de dias/semanas [110], fornecendo, também, informações sobre o genoma que permitem a identificar a presença e os mecanismos de RAM representando uma mais-valia no diagnóstico [47,50,71].

Com a incorporação de ML e DL, foi possível diminuir o tempo de perfil de suscetibilidade para menos de 3h e 30 minutos para os métodos de Citometria de Fluxo AST (FAST) e Espetrometria de Infravermelho (IR), respetivamente, sendo, no entanto, necessário um investimento significativo em equipamento e pessoal especializado para a sua realização [47,48].

Tabela 3 – Tabela com exemplos de algoritmos no qual é avaliada a sua performance na previsão de padrões de suscetibilidade a antibióticos em diferentes estudos (adaptado 47).

Algoritmos de ML	Dados de entrada	Localização	Ambiente médico	Desempenho	Espécies bacterianas
DT	Demografia/ AST/ Culturas de sangue/ Dados clínicos	Espanha	Admissão hospitalar	AUC 0,76	BL - BGN
XGBoost	Culturas de sangue/urina	Reino Unido	Internamento e cuidados primários	AUC 0,846	Escherichia coli, Klebsiella Pneumonia, Pseudomonas Aeruginosa
Jrip, RF, MLP	Demografia/ Culturas/AST/ Coloração Gram/Tipo de amostra	Grécia	Unidade de terapia intensiva	Medida F 0,884, AUC 0,933	Pseudomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumannii, Klebsiella Pneumonia
PLR, Naïve Bayes, RF, SVM	Dados de EHR	EUA	Pacientes com HIV	AUC 0,7	MDR-E

ML: Machine Learning, DT: Decision tree, AST: Teste de suscetibilidade a antibióticos, AUC: Área sob a curva, BL: Beta-lactamase, BGN: Bactérias Gram negativas, XGBoost: eXtreme Gradient Boosting, Jrip (RIPPER): Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction, RF: Random forest, MLP: Multilayer Perceptron, PLR: Penalized Logistic Regression, SVM: Support Vector Machines, EHR: Registo eletrónico de saúde, HIV: Vírus de Imunodeficiência Humana, MDR-E: Enterobactérias multiresistentes.

A partir da tabela, é possível deduzir que os algoritmos utilizados apresentaram, no geral, uma boa capacidade de previsão de suscetibilidade a antibióticos podendo funcionar como ferramentas para acelerar o fluxo de trabalho e auxiliar na decisão clínica.

1.2.2 – Prescrição de antibióticos

O uso excessivo e inadequado de antibióticos, como referido anteriormente, é uma das principais causas do desenvolvimento de resistências a antimicrobianos. A prescrição, mesmo estando de acordo com as diretrizes antimicrobianas de cada país, revela, por vezes, erros na avaliação quer pela falta de evidência, quer por preocupações em casos de alta mortalidade associada a prescrições tardias, levando a um uso inadequado dos antibióticos. Vários estudos têm sido realizados de forma a tentar reduzir as taxas de RAM.

De 2007 a 2017, foi realizado um estudo para avaliar a performance da IA como ferramenta para reduzir as prescrições inadequadas em infeções do trato urinário (ITUs) adquiridas na comunidade e em casas de repouso, tendo como base, dados longitudinais obtidos pela Maccabi Healthcare Services (MHS). Neste estudo, foi analisado o perfil de resistência de várias bactérias, sendo destacadas, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (correspondente a 85% dos isolados) aos 6 medicamentos mais prescritos nestas infeções. Esta análise foi efetuada tendo como base os dados de todas as culturas de urina positivas combinadas com dados demográficos, idade, sexo, histórico da medicação, histórico clínico e histórico de compra de antibióticos na MHS, e uma das conclusões a que se chegou, foi que, com a incorporação de algoritmos de ML na base de dados, teria sido reduzido de 9% para 5% a prevalência de prescrições inadequadas. Uma limitação da metodologia foi não ter a capacidade de selecionar o antibiótico de espectro mais estreito, dentro daqueles com menor resistência [51]. Outro estudo, baseado num algoritmo de decisão, teve como objetivo reduzir o tratamento empírico de amplo espectro inadequado em pacientes com ITU não complicada. O algoritmo revelou resultados positivos aquando da associação dos dados de uma coorte de 3629 pacientes entre 2014 e 2016 com uma redução de 67% na utilização de antibióticos de 2ª linha em relação aos médicos e de 18% na escolha de uma terapia antibiótica inadequada. Para além disso, em 92% dos 1157 casos em que os médicos prescreveram medicamentos de 2ª linha mas o algoritmo optou por 1ª linha, o espécime em questão mostrava-se suscetível para as opções de 1ª linha. Algumas limitações do modelo são a coorte que se baseou sobretudo em caucasianos, podendo ter levado a previsões tendenciosas, contraindicações desconhecidas pelo modelo (25% das decisões do modelo foram rejeitadas pelo facto de apresentarem contraindicações que só os médicos sabiam) e o facto de favorecer sempre os agentes de 1ª linha, que embora constitua uma vantagem, também é uma desvantagem pois, face, por exemplo, a casos de alta prevalência de resistências a fluoroquinolonas, tal como referido no presente estudo, ou outros agentes de 2ª linha, há uma baixa probabilidade do modelo apresentar resultados positivos [72]. No geral, revela-se uma ferramenta promissora com uma necessidade contínua, tal como muitas ferramentas computacionais, de informação atualizada para que o algoritmo seja “retreinado” com o tempo e apresente soluções atualizadas face aos problemas atuais.

1.2.3 – IA no desenvolvimento de antimicrobianos

O processo de desenvolvimento de novas molécula terapêuticas sempre se caracterizou por ser um processo caro e demorado (cerca de 10 anos ou mais) para chegar ao mercado, com custos

elevados e uma taxa de sucesso baixa [52]. Para além disso, anualmente há milhares de vítimas de doenças resistentes estimando-se para 2050 um aumento para 10 milhões de mortes anuais tendo por base as tendências atuais [53, 58].

Na figura 3, está evidenciado o crescente interesse da aplicação de inteligência artificial.

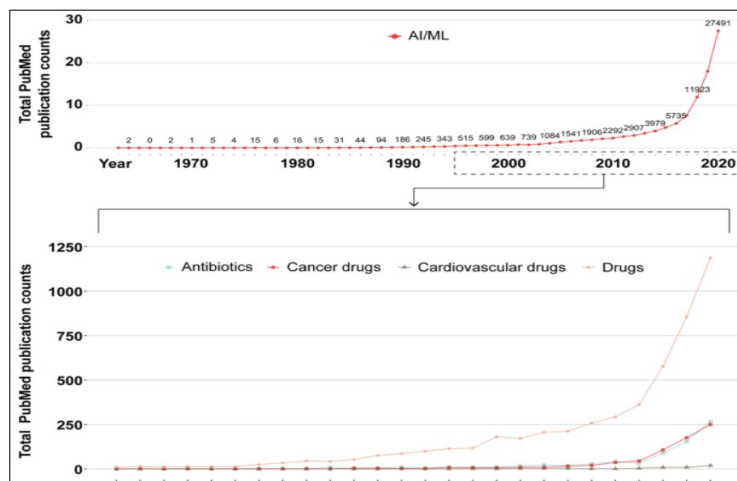


Figura 3 – Evolução da utilização de AI/ML em publicações no PubMed ao longo do tempo [adaptado 56].

Assim, há uma necessidade acrescida de descobrir novas moléculas com potencial para combater as RAMs de uma forma mais eficiente, com o auxílio de algoritmos de ML/DL.

- **Descoberta de Peptídeos Antimicrobianos (AMPs)**

Os AMPs têm despertado grande interesse e são alvo de uma abordagem fortemente ligada a IA. Esta classe de pequenos peptídeos, geralmente constituídos por sequências de 12-100 aminoácidos, naturalmente codificados por genes, são muito importantes na resposta imunitária a agentes patogénicos pela sua ação rápida e baixa toxicidade. Para além disso, os AMPs geralmente interferem diretamente na integridade da parede celular, o que pode explicar as suas baixas taxas de resistência comparativamente aos antibióticos convencionais, podendo-se constituir como uma nova classe de potenciais medicamentos antimicrobianos [54,55,57].

Uma abordagem para o design de novo de AMPs foi a utilização de sistemas de síntese de proteínas “cell-free” (CFPS), sistemas de transcrição e tradução *in vitro* (TX-TL), combinados com “Deep Learning” (DL) no qual, de 30 AMPs, 6 apresentaram atividade de largo espectro *in vitro*. Inicialmente, houve um treino dos modelos de DL com milhares de sequências de AMPs e com os valores de Concentração Mínima Inibitória (MIC) correspondentes. Posteriormente, realizou-se uma filtração com base no comprimento das sequências e viabilidade, passando de cerca de 500 00 para 50 000 peptídeos, no qual, foram apenas selecionados 500 para testes bioquímicos, tendo como parâmetro diferenciador os valores de MIC previstos [58].

Na figura 4, está esquematizada a metodologia usada no presente estudo para a produção de AMPs a partir de fragmentos de DNA sintéticos.

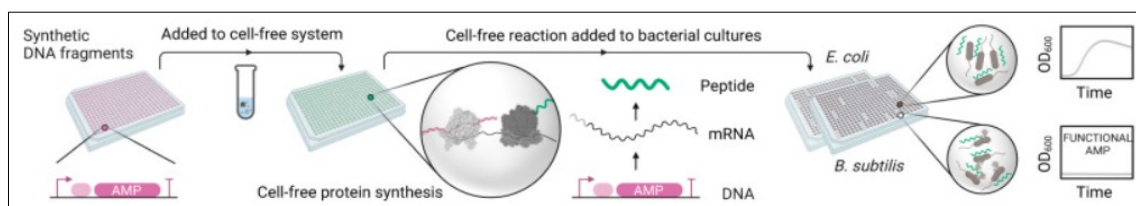


Figura 4 – Pipeline experimental para biossíntese rápida sem células dos AMPs projetados a partir de fragmentos de DNA sintéticos, seguido por um teste direto de AMPs produzidos na mistura sem células para culturas bacterianas e de um ensaio de crescimento contínuo durante a noite [adaptado 58].

No geral, todo o processo do sistema de síntese de proteínas “cell-free” demorou cerca de 24h a ser realizado e posteriormente, após uma triagem dos 500 candidatos a AMPs em 5 ciclos de Design-Predict-Build-Test, foram identificados 30 AMPs funcionais de sequências únicas, sem qualquer similaridade significativa com as sequências da base de dados, UniProt e com as sequências usadas no treino dos modelos de DL. Após várias metodologias de análise da toxicidade, MIC, afinidade molecular e da atividade, dos 30 AMPs de novo sintetizados, só 6 obedeceram às características ideais com uma atividade de largo espectro para patógenos ESKAPPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* e *Escherichia coli*) multirresistentes, com um tendência baixa de desenvolverem resistência. De um modo geral, os sistemas de síntese de proteínas “Cell-free” provaram ser uma ótima alternativa, de custos mais reduzidos, na crescente descoberta de AMPs para combater infecções multirresistentes [58,59]. Outra abordagem foi a exploração do conceito “Desextinção” com desenvolvimento do panCleave, um modelo de “Random Forrest” (RF) capaz de identificar locais de clivagem do proteoma, permitindo a prospeção de AMPs criptografados em proteínas humanas existentes e extintas. Os AMPs identificados apresentaram atividade antibacteriana sobretudo contra *A.baumannii* enaltecendo o potencial do paleoproteoma como reservatório de AMPs candidatos [60].

- **Desenvolvimento de antibióticos de pequenas moléculas a partir de “Clusters” de Genes Biossintéticos (BGCs)**

OS BGCs apesar de funcionarem como reservatórios naturais de inúmeros metabolitos secundários com potencial para se tornarem novos antimicrobianos, são de difícil síntese em

laboratório *in silico* [61]. Foi realizado um estudo que aborda uma estratégia de “Deep Learning” (DeepBGC) que permitiu uma redução na taxa de falsos positivos na identificação de BGCs e maior capacidade de identificar novas classes destes “clusters” comparativamente a métodos-padrão de “Machine Learning” como o ClusterFinder.

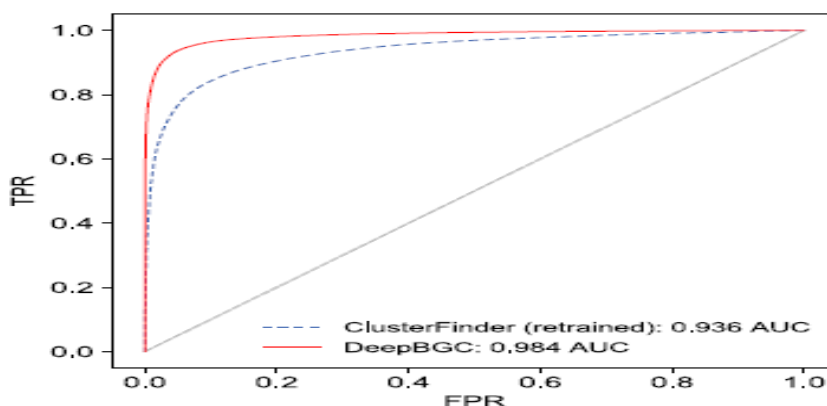


Figura 5 – Validação cruzada, curva ROC entre dois modelos de IA na identificação de BGCs [adaptado 62]. TPR: Taxa de verdadeiros positivos, FPR: Taxa de falsos positivos, AUC: Área sobre a curva, ROC: Receiver Operating Characteristic.

Outra metodologia testada foi a previsão de atividades biológicas, suportada por ferramentas bioinformáticas associada a ML, de produtos naturais a partir de sequências de BGCs. Inicialmente, os “clusters” foram “partidos” de modo a apenas apresentarem as partes características aos tipos de genes e às capacidades biossintéticas a partir de anotações automáticas. De seguida, foram incorporados algoritmos binários de ML, previamente treinados a estimar a probabilidade de um produto natural apresentar atividade a partir de uma base de dados (MIBiG) e da literatura de cada metabólito, no estudo, revelando um taxa de precisão de até 80%. Foram apenas usados compostos com função e/ou atividade documentada e compostos sem atividade antifúngica, antitumoral e antibacteriana, demonstradas, para os modelos de IA terem exemplos de estruturas com e sem atividade [63]. Na figura 6, está esquematizado o processo usado para a previsão da atividade de produtos naturais a partir de “clusters”.

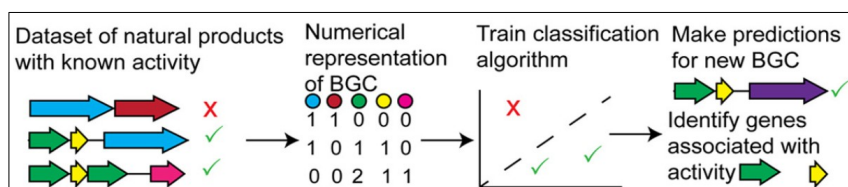


Figura 6 – Metodologia de ML para a previsão de produtos naturais com atividade a partir de BGCs [adaptado 63].

Para facilitar a análise do número vasto de sequências, foram usadas redes de sequências de similaridade (SSNs), com colorações diferenciais consoante a atividade do produto natural, que têm como grande vantagem, possibilitar o agrupamento de várias sequências proteicas em grupos com elevada similaridade, tornando-se assim, mais acessível a visualização das interações proteína-proteína [63,64].

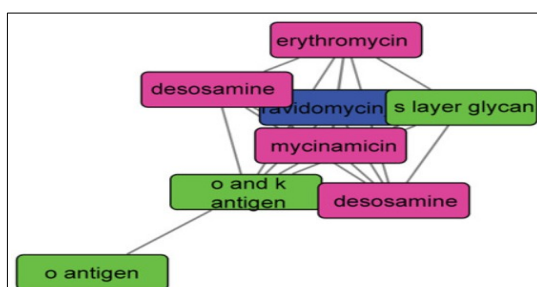


Figura 7 – Imagem representativa de um cluster de SSN de aminotransferase classe I e II [adaptado 63].

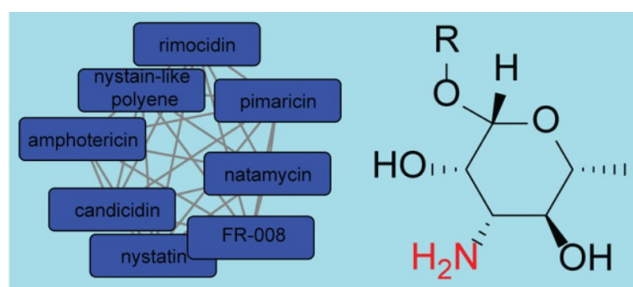


Figura 8 – Imagens representativas de um cluster de SSN de aminotransferase classe I e II e da estrutura da micosamina, respetivamente [adaptado 63].

Para além disso, os modelos preditivos binários, designados de classificadores de ML, sofreram uma otimização em 6 problemas distintos de classificação binária: (1) Antibacteriano, (2) Anti-Gram-positivo, (3) Anti-Gram-Negativo, (4) Antitumoral/antifúngico/citotóxico, (5) Antifúngico e (6) Antitumoral/citotóxico. A partir do uso de coeficientes de regressão logística, foi feita uma ordenação por relevância das características para a previsão de atividade, para cada classificador. Os resultados revelaram-se promissores com uma performance geral muito positiva para a maioria dos classificadores, com um grau de precisão em torno de 74,5%, exceto os classificadores Antifúngicos e Anti-Gram-Negativos, o que pode ser explicado por representarem uma fração diminuta na base de dados, 20% e 17%, respetivamente. Para além disso, a partir da análise dos “clusters” há uma possível correlação entre a presença de micosamina e os polienos antifúngicos [63,65].

Apesar dos resultados positivos, há uma série de limitações no decorrer do estudo: Foi assumido que os produtos naturais só teriam as atividades documentadas não sendo consideradas a possibilidade de novas atividades associadas; a base de dados do estudo, como referido anteriormente, não está distribuída equitativamente pelos 6 classificadores de ML, podendo representar falsas baixas performances do modelo em questão; a metodologia não apresenta um

desempenho tão bom para dados mais dispersos onde não há um foco tão grande em exemplos positivos e negativos; há também a possibilidade de “overfitting”.

- **Fagoterapia**

Desde a descoberta de bacteriófagos à cerca 100 anos, têm havido um interesse crescente na sua aplicação prática incluindo o seu uso terapêutico e revela-se uma abordagem promissora, alternativa aos antibióticos pela ausência de toxicidade para células humanas e pela capacidade de atingir bactérias resistentes a antibióticos. Os bacteriófagos ou fagos, são vírus pequenos (50-200 nm) específicos para a infecção de bactérias hospedeiras, onde se reproduzem, estando presentes em vários ambientes, incluindo solo, água doce e água marinha [68,70].

Assim, juntamente com modelos computacionais, foram realizadas diferentes abordagens de forma a explorar e inovar a terapia fágica como candidata ao combate de RAM, representadas na tabela 4.

Tabela 4 – Aplicações de diferentes ferramentas de IA no desenvolvimento da terapia fágica [adaptado 66,67,68,69].

Ferramentas de IA	Propósito	Limitações	Vantagens
Seeker	Identificação de fagos previamente desconhecidos de microbiomas intestinais humanos e ovinos.	Não há uma distinção perfeita entre bacteriófagos e genoma bacteriano.	Bom desempenho, mais rápido e confiável que outros métodos de ML.
VirSorter2	Identificação de vírus de DNA e RNA, de uma forma automática e precisa.	O procedimento automatizado não é perfeito; com o tempo e com o aumento da base de dados, esta ferramenta sozinha perderá utilidade.	Bom desempenho, alta precisão ($F1 > 0,8$), acompanha a evolução da diversidade vírica.
SCORPION	Identificação de proteínas virais de fagos, usando sequências primárias de proteínas.	O estudo não considera nenhuma limitação.	Desempenho preditivo superior a outros modelos em larga escala e de custo menor relativamente ao métodos tradicionais.
PHACTS	Previsão do estilo de vida do fago (Virulento/Temperado) a partir do seu proteoma.	Necessita de uma base de dados extensa para manter as altas taxas de previsão.	Alta precisão de 99%, pode fazer a predição apenas com os dados genômicos, mais barato e rápido que os métodos convencionais.

1.3 – Conclusão

A inteligência tem desempenhado um papel revolucionário no combate à taxa de resistências microbianas, um dos maiores desafios de saúde pública global. De facto, o uso de algoritmos “artificialmente inteligentes” tem demonstrado uma enorme relevância na descoberta e análise de novas moléculas com potencial terapêutico, ao tornar os testes de diagnóstico mais rápidos e precisos, na previsão de resistências e muito mais, enaltecendo o papel inovador da IA na saúde. Embora haja limitações como a quantidade e qualidade dos dados, ou a especialização de pessoas nesta vertente, tem um grande potencial para o seu uso complementar, inicialmente enquanto ferramenta e posteriormente enquanto sistema autónomo, na resolução de problemas emergentes na saúde.

Tema 2 – Canabidiol no tratamento de epilepsia

2.1 – Caracterização da epilepsia

A epilepsia, uma doença crónica não transmissível do sistema nervoso central, caracterizada por convulsões recorrentes, decorrentes de descargas elétricas anómalas nos neurónios, evidenciado na figura 9, afetando mais de 50 milhões de pessoas no mundo e 1 em cada 200 pessoas em Portugal [75,76]. Esta doença abrange múltiplos distúrbios de várias etiologias, como por exemplo, síndromes genéticas, traumas na cabeça com consequentes danos cerebrais, AVC, infeções no cérebro como encefalite, onde a causa é conhecida em apenas cerca de 50% dos casos globais, e com uma maior incidência em grupos de baixo status socioeconómico [75,76,77]. Quando a causa é desconhecida, designa-se de epilepsia primária, ao passo que, se o distúrbio for derivado de outros distúrbios como os referidos anteriormente, tem a designação de epilepsia secundária no qual a causa é conhecida [78].

As encefalopatias epiléticas mais comuns são a Síndrome de West , caracterizada pela heterogeneidade genética e o gene mais frequentemente mutado é o *CDKL5*, a Síndrome de Dravet , uma encefalopatia rara com início no 1º ano de vida derivada de mutações no gene *SCN1A*, o Complexo de Esclerose Tuberosa, uma doença autossómica dominante resultantes de mutações nos genes *TSC1* e *TSC2*, a Síndrome de Sturge-Weber , uma encefalopatia que pode ocorrer até aos 12 meses de vida, afeta mais bebés do sexo masculino e é causada por uma mutação no gene *GNAQ*, e a Síndrome de Lennox-Gastaut, uma encefalopatia infantil grave caracterizada por convulsões recorrentes na qual não se sabe a causa genética [78,93].

De acordo com a liga internacional contra a epilepsia (ILAE) [80], existem 3 tipos de convulsões epiléticas, com base no tipo de início, classificadas em focal, generalizada e desconhecida. As convulsões focais são causadas por uma descarga elétrica anômala e subdividem-se em simples e complexas cujo fator diferencial é que nas convulsões complexas há perda de consciência. As convulsões generalizadas caracterizam-se pela sua capacidade de se espalhar por todo o cérebro com o tempo e subdividem-se pelo tipo de crise em: crises de ausência com perda rápida da consciência; crises tónicas com rigidez muscular; crises atónicas com perda do controlo muscular; crises clónicas com movimentos musculares rítmicos; crises mioclónicas com contrações musculares tremores localizados e crises tónico-clónicas com contrações por todo o corpo durante 5-10 minutos. As convulsões desconhecidas, também definidas como espasmos epiléticos, são caracterizados por uma extensão ou flexão dos membros [78,79,80]. A partir da figura 9, é possível observar a diferença notória aquando de uma convulsão no qual a atividade cerebral é acelerada provocando um padrão de ondas desordenado.

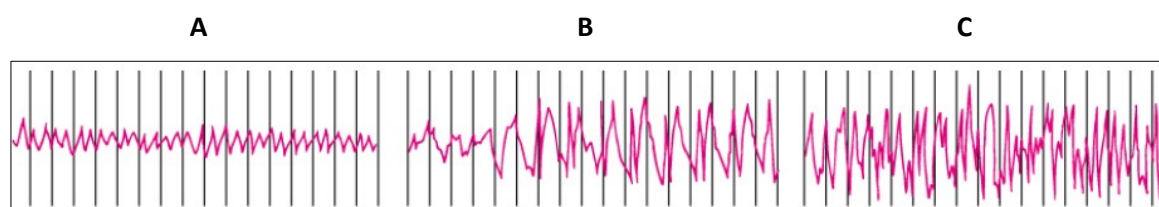


Figura 9 – Exemplificação dos registos das ondas cerebrais medidas por um eletroencefalograma (EEG) [adaptado 79]. A – Onda cerebral normal; B – Crise de ausência; C – Crise Tónico-clónica.

2.2 – Prevenção e tratamento atual da epilepsia

Segundo a OMS, 25% dos casos de epilepsia são potencialmente evitáveis, e tem como propósito, ter um cuidado extra em determinadas situações como: A prevenção de lesões na cabeça, cuidados perinatais adequados, minimização do risco de AVC, educação de pessoas no geral sobre como minimizar a incidência de infeções cerebrais são alguns dos exemplos apresentados que podem, efetivamente, diminuir a incidência geral da doença [75].

Relativamente ao tratamento, os medicamentos antiepiléticos (AEDs) constituem a base do tratamento de epilepsia e têm principalmente como objetivo reduzir a hiperexcitabilidade neuronal, a causa das descargas elétricas e portanto, das crises convulsivas. No entanto, apesar do arsenal terapêutico atual, ainda não há uma terapia medicamentosa eficaz, capaz de controlar as crises epiléticas, para cerca de 30% da população mundial [75,78,81]. Deste modo, há uma forte procura para o desenvolvimento de novos medicamentos antiepiléticos, com mais eficácia em situações de resistência e com um bom perfil de segurança.

Uma das terapias alternativas que tem revelado grande interesse é a utilização do canabidiol, um fitocanabinoide, não psicoativo, extraído principalmente da planta *Cannabis sativa*. Em 2018, a Food And Drug Administration (FDA) aprovou uma preparação farmacêutica de CBD (Epidiolex) para o tratamento de epilepsia resistente em pacientes com Síndrome de Dravet e de Lennox-Gastaut, nos EUA [85]. No entanto, só em 2019, o Epidiolex recebeu a aprovação do seu uso na Europa pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) no tratamento adjuvante para estes dois síndromes, em combinação com Clobazam (CLB) [86].

2.2.1 – Medicamentos antiepiléticos comuns

Os AEDs atuam de forma a reduzir a excitabilidade neuronal por diversos mecanismos [90]:

- **Modulação dos canais iônicos dependentes de voltagem (Na^+ e Ca^{2+})** - Estes canais neuronais são responsáveis pelo aumento do potencial de ação e pela regulação da excitabilidade dos neurónios. Os AEDs podem inativar seletivamente um canal (Ca^{2+} - Etossuximida; Na^+ - Fenitoína) como os dois simultaneamente (Carbamazepina, lamotrigina, Zonisamida);
- **Sistema GABAérgico** - O GABA é o principal neurotransmissor inibitório que atua nos recetores GABA e os AEDs têm a capacidade de aumentar a expressão deste neurotransmissor diminuindo a excitabilidade neuronal. Os benzodiazepínicos, por exemplo, têm uma ação moduladora alostérica positiva sobre os recetores GABA_A promovendo a transmissão inibitória do GABA. Outro exemplo, é a Vigabatrina que inibe a enzima responsável pelo catabolismo do GABA, GABA Transaminase.
- **Glutamato** - O glutamato ou ácido glutâmico, é o neurotransmissor excitatório mais comum, responsável pela transmissão excitatório nos neurónios (Felbamato e Topiramato são exemplos de AEDs que inibem o glutamato).

2.3 – Canabidiol (CBD)

O CBD é um composto terpenofenol de 21 carbonos extraído da planta cannabis que tem demonstrado um crescente interesse em várias aplicações na saúde, incluindo resultados promissores no controlo das crises epiléticas, devido ao seu bom perfil de segurança e propriedades neuroprotetoras. Distingue-se do tetrahydrocannabinol (THC) pelo seu perfil não tóxico e por não ser psicoativo [83,84].

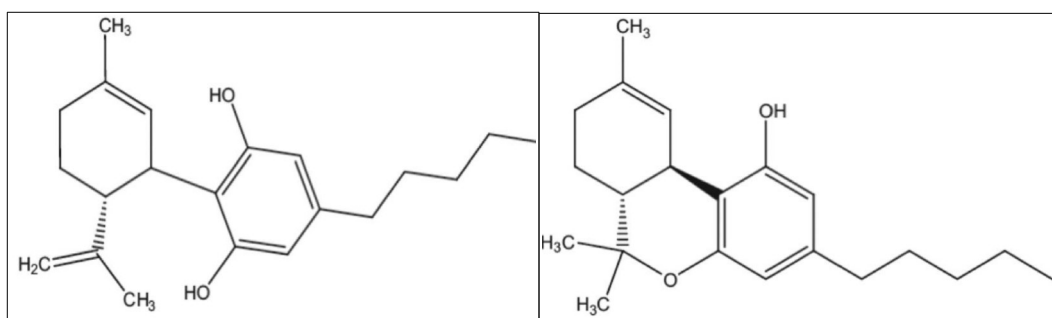


Figura 10 – Estruturas química do canabidiol (CBD) e tetrahydrocannabinol (THC), respetivamente.

Os primeiros alvos estudados do CBD tinham como foco o sistema de recetores canabinoides, no entanto, o CBD demonstrou uma baixa afinidade para estes recetores.

O sistema canabinoide desempenha um papel crucial na manutenção de várias funções fisiológicas como por exemplo na regulação do humor, da resposta imunitária, da função cognitiva, etc. Esta rede complexa de sinalização é composta por dois recetores principais, CB₁, localizado no SNC e responsável pelos efeitos psicoativos do tetrahydrocannabinol (THC), e CB₂, localizado no SNP e em células imunes, envolvido na regulação da resposta imunológica e inflamatória; e por dois canabinóides, até ao momento os melhores caracterizados, araquidonoiletanolamida e 2-araquidonoilglicerol que funcionam como neurotransmissores e pelas hidrolase das amidas de ácidos gordos (FAAH) e lipase monoacilglicerol (MAGL), enzimas essenciais na síntese, recaptção e degradação de endocanabinoides [89,94].

2.3.1 – Perfil farmacodinâmico do CBD

Assim, o CBD realiza os seus mecanismos de ação a partir da interação com outros alvos moleculares caracterizando-se por ser um medicamento multialvo, tal como representado na figura 11. Na verdade, ainda não se sabe muito sobre os efeitos deste composto a longo prazo então a maioria das informações e estudos existentes são apresentados sob a forma de hipóteses.

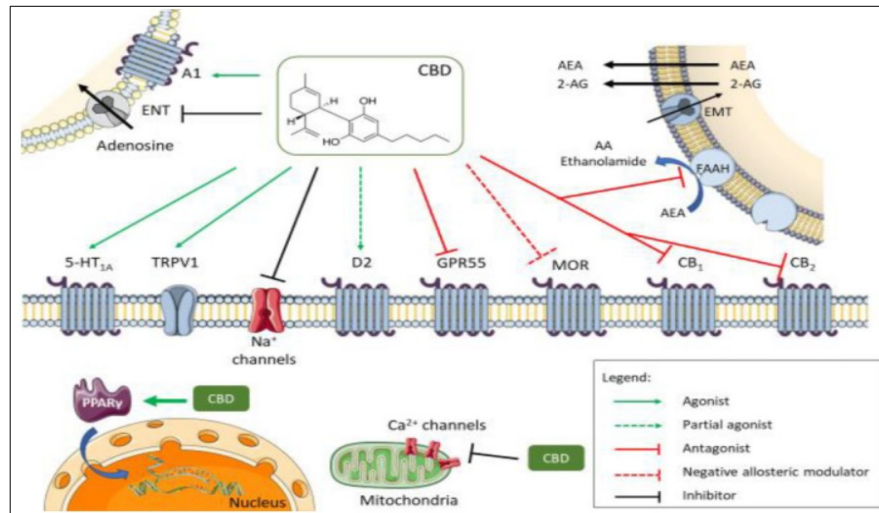


Figura 11 – Representação de diversos potenciais alvos moleculares do CBD e da sua ação [adaptado 89].

- **Recetor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1)** - O TRPV1 é um canal não seletivo com alta permeabilidade para o Ca^{2+} que está envolvido na modulação de crises epilépticas. De facto, quando é ativado, há uma excitabilidade neuronal pela libertação de glutamato e pelo aumento de Ca^{2+} . O CBD por apresentar alta afinidade para este canal, acaba por ter uma ação agonista que permite a normalização da concentração de Ca^{2+} pela desensibilização do TRPV1, justificando a sua ação potencialmente antiepiléptica [89,90].
- **Canais de Cálcio dependentes de voltagem (VGCCs) do tipo T** - Estes canais estão envolvidos na regulação da excitabilidade celular e quando ativados, provocam um aumento de $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular com um consequente aumento da excitabilidade neuronal. O CBD bloqueia estes canais, sendo este, potencialmente um mecanismo responsável pela sua ação antiepiléptica, no entanto, não há muitos estudos que corroborem esta hipótese [106].
- **Recetores de Opióides (ORs)** - Os recetores opióides são recetores acoplados à proteína G que se ligam aos opiáceos e foi demonstrado num estudo com membranas corticais de ratos que, após o uso de CBD, houve uma dissociação de um agonista de OR de duas isoformas dos ORs (δ e μ) com uma inibição máxima pela metade em $10 \mu\text{M}$ de CBD. Para além disso também tem a capacidade de aumentar a potência dos opióides ao melhorar a ligação dos agonistas, justificando a acção moduladora alostérica do CBD [106,108].

- **Recetores de 5-HT** - Os recetores de serotonina, acoplados à proteína G também parecem estar envolvidos na epilepsia pela sua capacidade de regular o potencial de ação, modificando, por exemplo, a concentração iónica no interior das células. Um estudo em células de ovário de hamster chinês (CHO) cultivadas revelou uma alta afinidade de CBD para 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, dois subtipos de recetores de serotonina, demonstrando um provável atividade agonista do CBD nestes recetores [88,90].
- **GPR55** - O GPR55, recetor orfão acoplado à proteína G 55, pertencente à classe de recetores acoplados à proteína G (GPCRs), está envolvido na modulação da transmissão sináptica. Alguns estudos já provaram a atividade antagonista do CBD nestes recetores como por exemplo um estudo que usou várias preparações cerebrais de ratos onde foi demonstrada a ação supressora de CBD na ativação destes recetores. No entanto, ainda não há evidência clara do uso deste mecanismo no tratamento da epilepsia [88,91].
- **Adenosina** - Outra abordagem tem sido o uso de CBD para o bloqueio do transportador de nucleótídeos equilibrado (ENT), para a inibição da recaptção de adenosina, um neuromodulador do SNC, nos astrócitos. Isto leva a um aumento da concentração de adenosina com a consequente ativação dos seus recetores A₁ e posterior redução na libertação de glutamato dos terminais excitatórios. Há também uma correlação entre a ação agonista do CBD aos recetores A₂ e possíveis efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores.

2.3.2 – Perfil farmacocinético do CBD

O CBD tem um perfil farmacocinético complexo, algo que pode ser deduzido pela análise da tabela 5 demonstrando ser influenciado pela dose (não proporcional). Uma particularidade foi encontrada na população consumidora de múltiplas drogas no qual não foi visualizada uma relação direta entre a dose e a C_{máx}, havendo a hipótese de que o histórico de uso drogas pode alterar a farmacocinética de CBD. Para além disso, outros estudos demonstraram uma relação entre o estado de jejum/alimentação e t_{1/2}, sendo o tempo de semi-vida superior em jejum [109].

Tabela 5 – Estudos farmacocinéticos da solução oral de CBD (Epidiolex), de matriz plasmática, em humanos [adaptado 83]. Os parâmetros do 1º estudo são medidos ao fim de 22 dias.

População	Dose	Método analítico	T _{máx}	C _{máx}	t _{1/2}
34 pacientes (4-10 anos) com DS	1,5 mg/kg, 1 vez	Cromatografia Líquida de ultra desempenho com espectrometria de massa em tandem	2,5h	29,3 - 37,6 mg/mL	Não há dados relatados
	5 mg/kg/dia		2,5h	130 ng/mL	
	10 mg/kg/dia		5h	288 ng/mL	
	20 mg/kg/dia		2,5h	380 ng/mL	
41 indivíduos consumidores de múltiplas drogas	750 mg	Cromatografia Líquida de alta eficiência com espectrometria de massa em tandem	5,11h	336,2 ng/mL	Não há dados relatados
	1500 mg		6,13h	524,5 ng/mL	
	4500 mg		4,07h	426,9 ng/mL	
30 Indivíduos no total: 8 indivíduos saudáveis	200 mg	Cromatografia Líquida com espectrometria de massa em tandem	2,3h	148 ng/mL	8,58h
8 pacientes com Insuficiência hepática leve			2,8h	233 ng/mL	15,7h
8 pacientes com Insuficiência hepática moderada			2,0h	254 ng/mL	20,5h
6 pacientes com Insuficiência hepática grave			2,5h	381 ng/mL	22,1h

2.3.3 – Interações entre o sistema canabinoide, o tetrahydrocannabinol e o canabidiol

Tetrahydrocannabinol e canabidiol, dois dos constituintes maioritários presentes na planta de cannabis, interagem com o sistema endocanabinoide de várias maneiras de forma a replicar ou modificar os efeitos dos endocanabinoides naturais. O THC quando se liga aos recetores CB₁, provoca efeitos psicoativos e quando ligado aos recetores CB₂ pode ter influência na resposta

imunológica [95]. Relativamente ao CBD, a sua interação com o sistema canabinoide já é mais complexa e indireta uma vez que o CBD, contrariamente ao THC, apresenta uma baixa afinidade para os recetores CB₁ e CB₂, dificultando a explicação dos seus mecanismos de ação. Na verdade, há a hipótese de o CBD ter uma ação antagonista não competitiva e uma ação moduladora alostérica negativa (<1μM) no recetor CB₁, o que explica a ação moduladora do CBD nos efeitos psicoativos do THC [84,96]. Relativamente ao recetor CB₂, tem uma ação antagonista. Para além disso, CBD também inibe a atividade da hidrolase das amidas de ácidos gordos (FAAH), uma enzima importante envolvida na hidrólise da anandamida, provocando um aumento na concentração desta enzima no cérebro e dos seus efeitos benéficos como alívio da dor e ansiedade [106].

2.3.4 – Interações farmacológicas entre Canabidiol e Clobazam

Uma das interações mais reconhecidas é entre CBD e clobazam (CLB) por terem uma aplicação comum, por exemplo, no tratamento do Síndrome de Dravet.

Tanto o Clobazam como o CBD são metabolizados na via do citocromo P450, mais precisamente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2C19. No caso do clobazam, este é convertido em norclobazam (nCLB), com 20-100% da potência de CLB e posteriormente em metabolitos inativos também pela CYP2C19.

Para avaliar os efeitos da interação entre estes 2 compostos e o perfil de eficácia e segurança de CBD como tratamento adjuvante, foi realizado um estudo com o uso concomitante de clobazam e de Epidiolex (formulação de CBD) em 13 indivíduos pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, de faixa etária compreendida entre 4 e 19 anos, com valores de clobazam registados na linha de base, na 4ª semana de tratamento e na 8ª semana de tratamento. No início, era administrada uma dose de CBD de 5mg/kg/dia e foi gradualmente aumentada em 5mg/kg/dia em cada semana até chegar a 25mg/kg/dia. Para além disso, com o tempo a dose administrada de clobazam foi sendo gradualmente reduzida para 10 dos 13 indivíduos à medida que se manifestavam efeitos adversos. Durante o tratamento, houve uma diferença significativa entre os valores de clobazam e norclobazam, com um aumento médio dos níveis de CLB de (60 ± 80)% e dos níveis de nCLB de (500 ± 300)%, algo que pode ser explicado tanto pela ação inibitória do CBD nos CYP2C19 e do CYP3A4 como pela existência de polimorfismo genético na expressão de CYP2C19 resultando em metabolizadores raros e pobres de CYP2C19. Relativamente aos efeitos do tratamento, 9 dos 13 indivíduos manifestaram uma redução em 51% na frequência de

convulsões (taxa de resposta de 70%) com a maioria dos efeitos colaterais aliviados pela redução na dose de clobazam, demonstrando um bom perfil de segurança e eficácia do CBD enquanto antiepilético. Uma grande limitação do estudo foi o número reduzido da amostra [92]. Posteriormente foram efetuados mais estudos com o objetivo de compreender melhor a interação entre estes dois compostos: um ensaio randomizado controlado (RCT) de fase III, de 20 participantes adultos epiléticos que receberam uma dose fixa de clobazam juntamente com CBD (20mg/kg/dia) ou placebo (na proporção 4:1, respetivamente), verificou um aumento de norclobazam nos indivíduos com CBD [98]; Outro estudo baseou-se em ensaios pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* em camundongos com DS e para além de evidenciar o impacto de CBD na concentração de norclobazam e clobazam e uma maior eficácia do tratamento anticonvulsionante conjunto para uma certa dose de CBD, também propôs um novo mecanismo no qual o uso conjunto destes dois compostos, aumenta a ativação inibitória do recetor GABA_A, contrariando os efeitos da mutação no gene *SCN1A*, na síndrome de Dravet, na perda de função dos interneurónios GABAérgicos e posterior hiperexcitação neuronal. Estes resultados permitiram deduzir que tanto o CBD como o clobazam são moduladores alostéricos positivos do recetor GABA_A, com locais de ligação distintos, e o seu uso concomitante tem um efeito benéfico superior no controlo de crises epiléticas do que se usados em separado. Infelizmente, o estudo não conseguiu demonstrar esta sinergia nos ensaios *in vivo* [99,100].

2.3.5 – Eficácia e tolerabilidade de CBD no tratamento das síndromes de Dravet (DS), Lennox-Gastaut (LGS) e o Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC)

Com o intuito de entender melhor os efeitos do CBD em certas síndromes epiléticas, nomeadamente a síndrome de Dravet, de Lennox-Gastaut e Esclerose Tuberosa, foram realizados diversos ensaios, duplo-cegos controlados por placebo, no qual a taxa de resposta com CBD foi superior à do placebo, tal como representado na figura 12.

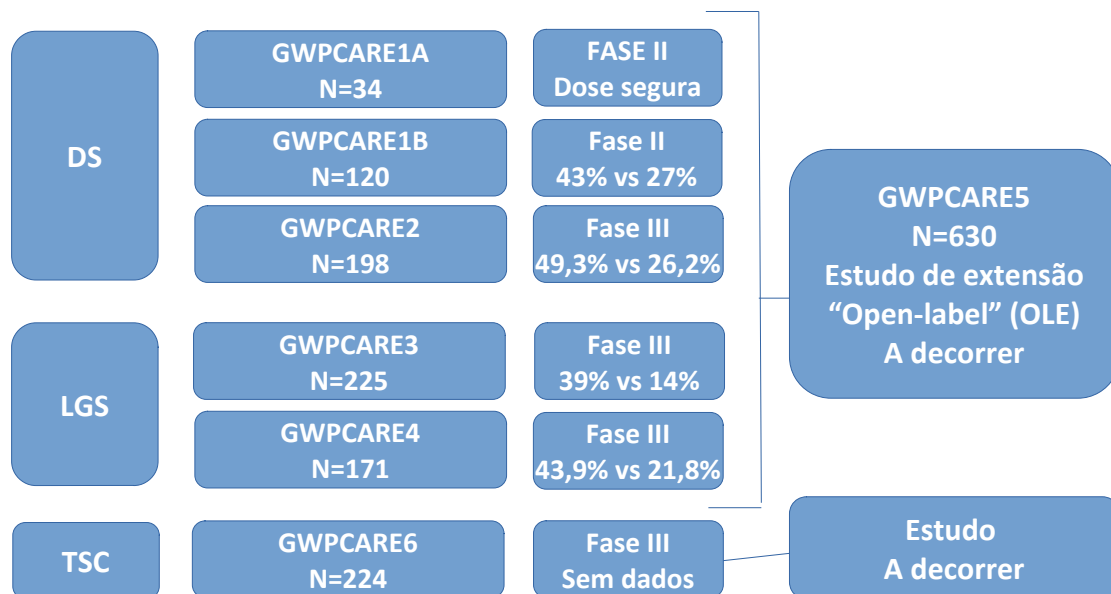


Figura 12 – Esquema representativo da realização de diversos ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, seguidos por estudos OLE a decorrer, para avaliar a eficácia e tolerabilidade do CBD em DS, LGS e TSC [adaptado 84]. A dose de CBD usada foi 20mg/kg/dia, as percentagens referem-se às taxas de resposta do uso de CBD vs Placebo, respetivamente.

De realçar o GWPCARE5, um estudo de extensão aberto (OLE), que inclui os 630 pacientes dos RCTs prévios (264 com DS e 366 com LGS) tratados com CBD, adjuvante e isolado, por 1-3 anos. Ao longo do estudo, a aplicação de CBD foi descontinuada para 75 pacientes com DS e 67 com LGS devido a efeitos adversos (EAs) e retirada do consentimento dos pacientes. Na população com DS, a taxa de resposta foi de cerca de 40% e na população com LGS foi de cerca de 50% o que demonstra o benefício clínico do uso adjuvante de CBD (58% da população) e do seu uso isolado. Relativamente aos efeitos adversos, a população com DS apresentou predominância de diarreia, pirexia, diminuição do apetite e sonolência (34,5%, 27,3%, 25,4% e 24,6%, respetivamente) e 29,2% de efeitos adversos graves (SAEs). Já a população com LGS demonstrou predominância de diarreia, sonolência e convulsões (26,8%, 23,5% e 21,3%, respetivamente) e 25,7% de efeitos adversos graves. Neste OLE, foi também demonstrado que o tratamento adjuvante de longo prazo com CBD é uma mais-valia pelo seu perfil de segurança aceitável e tolerabilidade, apresentando, no entanto, algumas limitações, como o facto de não haver um grupo controlo/placebo de comparação, a exposição de CBD ser diferente entre os pacientes originalmente randomizados para placebo e aqueles que receberam CBD ao longo dos ensaios randomizados originais, e o facto de a maioria da população ser caucasiana por haver diferenças na farmacocinética noutras raças [84,103,104].

2.3.6 – Efeitos adversos e toxicidade de CBD

Com o intuito de perceber melhor o perfil tóxico do canabidiol, foram realizados vários ensaios pré-clínicos, representados na tabela 6, que permitiram chegar à conclusão que grande parte dos efeitos adversos mais graves, como por exemplo, danos cardiovasculares, alterações hormonais, diminuição da fertilidade, são devido ao uso de uma dose muito superior ao limite máximo atualmente praticado em ensaios clínicos (50 mg/kg/dia) [107] e de uma via de administração propícia de uma maior biodisponibilidade do CBD. Relativamente aos dados dos ensaios clínicos, representados na tabela 7, embora ainda não haja evidências significativas dos efeitos adversos decorrentes nos ensaios pré-clínicos, é necessário ter atenção relativamente a possíveis interações com outros medicamentos, nomeadamente, antiepiléticos.

Tabela 6 – Efeitos adversos crónicos do CBD em ensaios pré-clínicos [adaptado 107].

Espécies	Dose de CBD	Modo de administração	Efeitos adversos crónicos relatados
Macacos rhesus	(30-300) mg/kg/dia por 90 dias.	Oral	Aumento do peso do fígado e do coração; Menor tamanho testicular; Inibição da espermatogénese.
Ratos	30 mg/kg por 15 dias.	Intraperitoneal	Diminuição da proliferação celular e da neurogénese no hipocampo e na zona subgranular.
Ratos (grávidas)	(75-250) mg/kg/dia durante a gestação e lactação.	Oral	Crescimento diminuído; Maturação sexual retardada; Alterações comportamentais; Alterações no desenvolvimento dos órgãos reprodutores masculinos e na fertilidade.

Tabela 7 – Efeitos adversos do CBD em ensaios clínicos [adaptado 107].

Tipo de estudo	População	Dose oral de CBD	Administração de outros AEDs	Efeitos adversos relatados
Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	34 pacientes (4-10 anos) com DS.	5,10 ou 20 mg/kg/dia com linha de base 4 semanas, tratamento de 3 semanas com redução gradual de 10 dias.	Clobazam, Valproato, Levetiracetam, Topiramato, Estiripentol.	EAs emergentes de tratamento em 80%, 63%, 78% e 86% para pacientes com doses de (5, 10, 20) mg/kg/dia e placebo, respetivamente.
Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	225 pacientes (2-55 anos) com LGS.	10 ou 20 mg/kg/dia durante 28 dias.	Não especificados.	EAs em 80% e 94% para pacientes com doses de (10 e 20) mg/kg/dia, respetivamente; Sonolência e diminuição do apetite; Concentração elevada de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase; Aumento de convulsões durante desmame.
Estudo retrospectivo sem grupo controlo	74 pacientes (1-18 anos) com epilepsia resistente ao tratamento.	1-20 mg/kg/dia (81% < 10 mg/kg e 19% > 10 mg/kg, com duração mínima de 3 meses e duração média de 6 meses).	Não relatado.	EAs em 47% dos pacientes; Agravamento das convulsões; Sonolência; Fadiga; Distúrbios gastrointestinais.

2.3.7 – Uso off-label de CBD-Rx

Atualmente não há muitos estudos referente à aplicação de CBD-Rx, forma prescrita de CBD (Epidiolex), no tratamento de epilepsia resistente a medicamentos, sem serem DS e LGS, em adultos.

Face a esta quantidade ínfima de informação, há vários fatores a considerar antes de optar pela adoção destas terapêuticas: Antes do início do tratamento, o paciente deve entender a relação risco/benefício a que se submete pela falta de estudos científicos. Posteriormente, após estar ciente, os fatores que orientam o tratamento englobam a natureza resistente da epilepsia, a candidatura do paciente e a disposição de explorar abordagens diferentes como alternativa ao uso de medicamentos, por exemplo. De facto, está demonstrado que o CBD oferece uma nova opção terapêutica para pacientes com certas síndromes de epilepsia resistentes ao tratamento e até algumas de início na infância mas o seu uso fora dessas indicações não tem uma base

científica a demonstrar os seus potenciais efeitos a curto e longo prazo constituindo um risco para a saúde que deve ser evitado [81].

2.4 – Conclusão

De facto, a utilização de canabidiol na epilepsia, particularmente em formas mais resistentes da doença como Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut, tem ganhado destaque e uma enorme importância, sobretudo após a aprovação de Epidiolex em 2018 pela FDA, não só pelo seu perfil de segurança e eficácia que tem demonstrado em ensaios pré-clínicos e clínicos, como também por apresentar alvos diferentes dos medicamentos antiepiléticos mais comuns no tratamento padrão de epilepsia, constituindo uma mais-valia a ser explorada no tratamento adjuvante. No entanto, por ainda não haver muitos dados sobre os efeitos a longo prazo, bem como sobre o seu mecanismo de ação em diversos alvos, é necessário ter cautela no seu uso pelos riscos potencialmente associados a curto e longo prazo.

Conclusão global

De facto ser farmacêutico revela-se um mar de oportunidades e durante este período de estágio, tive a possibilidade de experienciar duas realidades diferentes:

A farmácia comunitária, por vezes a menos valorizada e no entanto, a que mais impacto tem na vida de quem precisa, ajudou-me a perceber o quão importante é ter conhecimento, ter orgulho e paixão pelo trabalho, ter brio e efetivamente fez-me crescer muito como profissional.

A Farmácia hospitalar, mostrou-me o seu impacto num ambiente mais fechado, em hospitais tal como o nome indica. Se há quem diga que a Farmácia comunitária é a primeira linha de defesa na Saúde, a farmácia hospitalar é a última, precisamente pela sua importância numa fase mais crítica da vida.

Agora, perto do final do meu percurso, pude entender a enorme importância que um farmacêutico tem na sociedade, no dia-a-dia, nas pessoas, sem dúvida, é uma profissão imprescindível para o bem-estar, conforto e “cura” de quem mais precisa.

Tenho como ambição conhecer mais realidades da dimensão farmacêutica, e sem dúvida, com o que aprendi em todo o meu percurso, sei que é possível.

Assim, declaro que é um orgulho ser Mestre em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Asthma**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>.
2. **Dia Mundial da Asma**. Disponível em: <<https://www.sns.gov.pt/noticias/2022/05/03/dia-mundial-da-asma-5/>>.
3. **Asma | CUF**. Disponível em: <<https://www.cuf.pt/saude-a-z/asma>>.
4. ORTEGA, V. E.; IZQUIERDO, M. **Tratamento farmacológico da asma**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/asma-e-doen%C3%A7as-relacionadas/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-asma>>.
5. **Dia Mundial da Asma**. Disponível em: <<https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo-de-p%C3%A1ginas-antigas/dia-mundial-da-asma/>>.
6. **Relatório lançado pela OMS detalha o impacto devastador da hipertensão e as formas de combatê-la - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/19-9-2023-relatorio-lancado-pela-oms-detalha-impacto-devastador-da-hipertensao-e-formas>>.
7. **Hipertensão arterial**. Disponível em: <<https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial>>.
8. **Hipertensão arterial | CUF**. Disponível em: <<https://www.cuf.pt/saude-a-z/hipertensao-arterial>>.
9. **Hipertensão arterial | Hospital da Luz**. Disponível em: <<https://www.hospitaldalu.pt/pt/dicionario-de-saude/hipertensao-arterial-identificar>>.
10. BAKRIS, G. L. **Hipertensão**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/hipertens%C3%A3o/hipertens%C3%A3o#Diagn%C3%B3stico_v932218_pt>.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sugars and dental caries**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sugars-and-dental-caries>>.
12. **Cárie e dentisteria**. Disponível em: <<https://www.ond.pt/publico/carie-dentisteria/>>.
13. PIERRE. **Cáries dentárias**. Disponível em: <<https://www.pierrefabre-oralcare.com/pt-pt/rotinas-de-aconselhamento/saude-dentaria/caries-dentarias>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
14. DE, A. et al. **Acta Pediátrica Portuguesa Sociedade Portuguesa de Pediatria Dental Caries -the disease before cavity formation Cárie dentária -a doença antes da cavidade**. [s.l.: s.n.]. Disponível em:

<[https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/13/20090406124736_Art%20Actual_Melo%20P_39\(6\).pdf](https://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/13/20090406124736_Art%20Actual_Melo%20P_39(6).pdf)>. Acesso em: 1 jul. 2024.

15. **Cáries Dentes de Leite: Tratamento e Prevenção | Oral-B PT.** Disponível em: <<https://www.oralb.pt/pt-pt/saude-oral/condicoes/caries-dentarias/caries-dentaria-sintomas-e-tratamento>>.
16. **Cáries dentárias: causas e formação.** Disponível em: <<https://www.oralmed.pt/destaques/caries>>.
17. **Higiene Oral | CUF.** Disponível em: <<https://www.cuf.pt/grandes-areas/saude-oral/a/higiene-oral>>.
18. **Cárie dentária nas crianças | Hospital da Luz.** Disponível em: <<https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/carie-dentaria-criancas-prevenir>>. Acesso em: 1 jul. 2024.
19. **HENNESSY, B. J. Cárie.** Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-odontol%C3%B3gicos/dist%C3%BArbios-dentais-comuns/c%C3%A1rie>>.
20. **Estágios da cárie e os seus sintomas | Oral-B PT.** Disponível em: <<https://www.oralb.pt/pt-pt/saude-oral/condicoes/caries-dentarias/sintomas-de-carie-dentaria>>.
21. **ESTRUTURA DO DENTE.** Disponível em: <<https://teleodontologiauea.wordpress.com/2017/05/29/estrutura-do-dente/>>. Acesso em: 14 jul. 2024.
22. **MAYO CLINIC. Asthma - symptoms and causes.** Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/asthma/symptoms-causes/syc-20369653>>.
23. **Código Europeu contra o Cancro - Por que motivo é particularmente importante que as crianças e os jovens evitem o excesso de exposição solar?** Disponível em: <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/pt/12-formas/exposicao-solar-uv/1472-por-que-motivo-e-particularmente-importante-que-as-criancas-e-os-jovens-evitem-o-excesso-de-exposicao-solar>>. Acesso em: 20 jul. 2024.
24. **Código Europeu contra o Cancro - Que quantidade de exposição solar é considerada excessiva?** Disponível em: <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/pt/12-formas/exposicao-solar-uv/1471-que-quantidade-de-exposicao-solar-e-considerada-excessiva>>. Acesso em: 20 jul. 2024.
25. **Código Europeu contra o Cancro - Há pessoas mais sensíveis à radiação solar? O tipo de pele, a cor do cabelo ou a cor dos olhos são importantes?** Disponível em: <<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/pt/12-formas/exposicao-solar-uv/1477>>.

- [ha-pessoas-mais-sensíveis-a-radiação-solar-o-tipo-de-pele-a-cor-do-cabelo-ou-a-cor-dos-olhos-são-importantes](#)>.
26. **Proteja-se contra o calor.** Disponível em: <<https://www.sns24.gov.pt/guia/proteja-se-contr-o-calor/>>.
 27. PINHEIRO, D. P. **Queimaduras: graus, imagens e tratamento | MD.Saúde.** Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/dermatologia/queimaduras/>>.
 28. VIC. Disponível em: <<https://www.vichy.pt/conselhos-de-especialista/protecao-solar/o-que-e-o-fator-de-protecao-solar-e-porque-e-tao-importante>>. Acesso em: 21 jul. 2024.
 29. MAISANIMAIS. **Quando e como desparasitar o meu animal de estimação? | Hospital Veterinário +ANI+.** Disponível em: <<https://www.maisanimais.pt/quando-e-como-desparasitar-o-meu-animal-de-estimacao/>>. Acesso em: 21 jul. 2024.
 30. [HTTPS://WWW.FACEBOOK.COM/ESTRELAANIMAL](https://www.facebook.com/estrelaanimal). **Desparasitação - tudo o que precisa saber - Estrela Animal.** Disponível em: <<https://www.estrela-animal.pt/blog/tudo-sobre-desparasitacao/>>. Acesso em: 23 jul. 2024.
 31. INFOMED. **Infomed.** Disponível em: <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>.
 32. INFOMED. **Infomed.** Disponível em: <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>.
 33. ULS Póvoa de Varzim - Vila do Conde. Formação da Comissão de tratamento de feridas, Tipos de pensos, sua utilização e limpeza de feridas. 2024.
 34. **Infomed.** Disponível em: <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>>.
 35. INFOMED. **Infomed.** Disponível em: <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>.
 36. **Deglufarm.** Disponível em: <<https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-recursos-digitales-detalle/apps/6>>. Acesso em: 8 set. 2024.
 37. **Angiography | medicine | Britannica.** Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/angiography>>.
 38. BIANCA. **A história da inteligência artificial.** Disponível em: <<https://www.institutodeengenharia.org.br/site/2018/10/29/a-historia-da-inteligencia-artificial/>>.
 39. **The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>>.
 40. WHO. **Antimicrobial resistance.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>.

41. **Antibióticos | Hospital da Luz.** Disponível em: <<https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/antibioticos-bacterias-resistentes>>.
42. VENTOLA, C. L. The Antibiotic Resistance crisis. **P & T : a peer-reviewed Journal for Formulary Management**, v. 40, n. 4, p. 277–83, abr. 2015.
43. **Resistência Aos Antibióticos: Como Funciona o Mecanismo Bacteriano?** Disponível em: <<https://www.dbmolecular.com.br/artigo/resistencia-aos-antibioticos>>.
44. **Ação da UE em matéria de resistência aos antimicrobianos.** Disponível em: <https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_pt>.
45. MENZ, B. D. et al. Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 14, p. 5235–5252, dez. 2021.
46. **Resistência antimicrobiana (RAM) - European Lung Foundation.** Disponível em: <<https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/living-with-a-lung-condition/resistencia-antimicrobiana-ram/>>. Acesso em: 15 agos. 2024.
47. SAKAGIANNI, A. et al. Using Machine Learning to Predict Antimicrobial Resistance—A Literature Review. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 452, 1 mar. 2023.
48. ALI, T.; AHMED, S.; ASLAM, M. Artificial Intelligence for Antimicrobial Resistance Prediction: Challenges and Opportunities towards Practical Implementation. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 523, 6 mar. 2023.
49. REN, Y. et al. Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning. **Bioinformatics**, v. 38, n. 2, p. 325–334, 6 out. 2021.
50. RABAAN, A. A. et al. Application of Artificial Intelligence in Combating High Antimicrobial Resistance Rates. **Antibiotics**, v. 11, n. 6, p. 784, 1 jun. 2022.
51. YELIN, I. et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. **Nature medicine**, v. 25, n. 7, p. 1143–1152, 1 jul. 2019.
52. DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. **Journal of health economics**, v. 47, n. 47, p. 20–33, maio 2016.
53. O'NEILL, J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. **Archives of Pharmacy Practice**, v. 7, n. 3, p. 110, maio 2016.
54. SANTOS-JÚNIOR, C. D. et al. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning. **Cell**, p. S0092-8674(24)005221, 30 maio 2024.
55. HUANG, K.-Y. et al. Identification of natural antimicrobial peptides from bacteria through metagenomic and metatranscriptomic analysis of high-throughput transcriptome data of Taiwanese oolong teas. **BMC Systems Biology**, v. 11, n. S7, dez. 2017.

56. MELO, M. C. R.; MAASCH, J. R. M. A.; DE LA FUENTE-NUNEZ, C. Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1–13, 9 set. 2021.
57. LIU, G.-Y. et al. Antimicrobial resistance crisis: could artificial intelligence be the solution? **Military Medical Research**, v. 11, n. 1, 23 jan. 2024.
58. AMIR PANDI et al. Cell-free biosynthesis combined with deep learning accelerates de novo-development of antimicrobial peptides. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 8 nov. 2023.
59. LAVICKOVA, B.; MAERKL, S. J. A Simple, Robust, and Low-Cost Method To Produce the PURE Cell-Free System. **ACS Synthetic Biology**, v. 8, n. 2, p. 455–462, 11 jan. 2019.
60. JACQUELINE et al. Molecular de-extinction of ancient antimicrobial peptides enabled by machine learning. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 8, p. 1260-1274.e6, 1 ago. 2023.
61. MEDEMA, M. H.; DE ROND, T.; MOORE, B. S. Mining genomes to illuminate the specialized chemistry of life. **Nature reviews. Genetics**, v. 22, n. 9, p. 553–571, 23 ago. 2021.
62. HANNIGAN, G. D. et al. A deep learning genome-mining strategy for biosynthetic gene cluster prediction. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. 18, p. e110–e110, 10 ago. 2019.
63. WALKER, A. B.; CLARDY, J. A Machine Learning Bioinformatics Method to Predict Biological Activity from Biosynthetic Gene Clusters. v. 61, n. 6, p. 2560–2571, 27 maio 2021.
64. ATKINSON, H. J. et al. Using Sequence Similarity Networks for Visualization of Relationships Across Diverse Protein Superfamilies. **PLoS ONE**, v. 4, n. 2, p. e4345, 3 fev. 2009.
65. PALACIOS, D. S. et al. Synthesis-enabled functional group deletions reveal key underpinnings of amphotericin B ion channel and antifungal activities. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 17, p. 6733–6738, 28 fev. 2011.
66. AUSLANDER, N. et al. Seeker: alignment-free identification of bacteriophage genomes by deep learning. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. 21, p. e121–e121, 12 out. 2020.
67. GUO, J. et al. VirSorter2: a multi-classifier, expert-guided approach to detect diverse DNA and RNA viruses. **Microbiome**, v. 9, n. 1, 1 fev. 2021.
68. AHMAD, S. et al. SCORPION is a stacking-based ensemble learning framework for accurate prediction of phage virion proteins. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 8 mar. 2022.
69. MCNAIR, K.; BAILEY, B. A.; EDWARDS, R. A. PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 28, n. 5, p. 614–618, 1 mar. 2012.

70. HATFULL, G. F.; DEDRICK, R. M.; SCHOOLEY, R. T. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, 24 ago. 2021.
71. WADDINGTON, C. et al. Exploiting genomics to mitigate the public health impact of antimicrobial resistance. **Genome Medicine**, v. 14, n. 1, 16 fev. 2022.
72. KANJILAL, S. et al. A decision algorithm to promote outpatient antimicrobial stewardship for uncomplicated urinary tract infection. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 568, 4 nov. 2020.
73. CHOI, R. Y. et al. Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. **Translational Vision Science & Technology**, v. 9, n. 2, p. 14–14, 28 jan. 2020.
74. RAVI, D. et al. Deep Learning for Health Informatics. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 21, n. 1, p. 4–21, jan. 2017.
75. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>.
76. **Epilepsia: o que é, como se diagnostica e trata, o que fazer perante uma crise? | SPN - Sociedade Portuguesa de Neurologia**. Disponível em: <<https://www.spneurologia.com/noticias/epilepsia-o-que-e-como-se-diagnostica-e-trata-o-qu/56>>.
77. ROSENBERG, E. C. et al. Cannabinoids and Epilepsy. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 747–768, 18 ago. 2015.
78. SILVESTRO, S. et al. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 12 abr. 2019.
79. BOLA ADAMOLEKUN. **Transtornos convulsivos**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais-da-medula-espinal-e-dos-nervos/transtornos-convulsivos/transtornos-convulsivos?autoredirectid=24675#Diagn%C3%B3stico_v738756_pt>. Acesso em: 27 ago. 2024.
80. SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512–521, 8 mar. 2017.
81. RYAN, M. Cannabidiol in epilepsy: The indications and beyond. **Mental Health Clinician**, v. 10, n. 6, p. 317–325, 1 nov. 2020.
82. DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 791–802, 22 maio 2014.
83. BRITCH, S. C.; BABALONIS, S.; WALSH, S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 1, p. 9–28, 21 nov. 2020.
84. MORANO, A. et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 16, p. 381–396, fev. 2020.

85. DIJK, S.; LOK, P. NICE rejects cannabidiol for two types of treatment resistant epilepsy in children. **BMJ**, p. l5280, 23 ago. 2019.
86. ADMIN. **GW Pharmaceuticals receives European Commission approval for EPIDYOLEX® (cannabidiol) for the treatment of seizures in patients with two rare, severe forms of childhood-onset epilepsy - OPCM**. Disponível em: <<https://opcm.pt/gw-pharmaceuticals-receives-european-commission-approval-for-epidyolex-cannabidiol-for-the-treatment-of-seizures-in-patients-with-two-rare-severe-forms-of-childhood-onset-epilepsy/>>. Acesso em: 30 ago. 2024.
87. **National Institute for Basic Biology | - Osmotic sensitivity of the TRPV1 channel found to be synergistically increased by stimuli such as temperature and acidity**. Disponível em: <<https://www.nibb.ac.jp/en/press/2011/07/15.html>>. Acesso em: 30 ago. 2024.
88. IBEAS BIH, C. et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 699–730, 12 ago. 2015.
89. ALMEIDA, D. L.; DEVI, L. A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 8, n. 6, 9 nov. 2020.
90. SILVESTRO, S. et al. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 12 abr. 2019.
91. IBEAS BIH, C. et al. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 699–730, 12 ago. 2015.
92. GEFFREY, A. L. et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 56, n. 8, p. 1246–1251, 26 jun. 2015.
93. **Síndrome de West é confundida com susto de bebê; entenda! | Vida Saudável | Conteúdos produzidos pelo Hospital Israelita Albert Einstein**. Disponível em: <<https://vidasaudavel.einstein.br/sindrome-de-west-e-confundida-com-susto-de-bebe-entenda/>>. Acesso em: 29 ago. 2024.
94. PACHER, P. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 389–462, 1 set. 2006.
95. MEAH, F. et al. The effects of cannabis and cannabinoids on the endocrine system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 30 ago. 2021.
96. FREEMAN, A. M. et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 107, p. 696–712, dez. 2019.
97. KATHMANN, M. et al. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 372, n. 5, p. 354–361, fev. 2006.
98. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02565108>>. Acesso em: 27 set. 2024.

99. ANDERSON, L. L. et al. Coadministered cannabidiol and clobazam: Preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. **Epilepsia**, v. 60, n. 11, p. 2224–2234, 2019.
100. RUFFOLO, G. et al. A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome. **Epilepsia**, v. 59, n. 11, p. 2106–2117, 11 out. 2018.
101. MARTIN, R. C. et al. Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 97, p. 105–110, ago. 2019.
102. SOLOWIJ, N.; BATTISTI, R. The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review. **Current Drug Abuse Reviewse**, v. 1, n. 1, p. 81–98, 1 jan. 2008.
103. DEVINSKY, O. et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. **Epilepsia**, v. 60, n. 2, p. 294–302, 23 dez. 2018.
104. THIELE, E. et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. **Epilepsia**, v. 60, n. 3, p. 419–428, 11 fev. 2019.
105. LAPRAIRIE, R. B. et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 20, p. 4790–4805, out. 2015.
106. ALMEIDA, D. L.; DEVI, L. A. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 8, n. 6, 9 nov. 2020.
107. HUESTIS, M. A. et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 10, p. 974–989, 2019.
108. LEDGER, E. **CBD as a Negative Allosteric Modulator of the μ -Opioid Receptor**. Disponível em: <<https://curaleafclinic.com/investigating-cbd-as-a-negative-allosteric-modulator-of-the-opioid-receptors/>>. Acesso em: 1 set. 2024.
109. BIRNBAUM, A. K. et al. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 60, n. 8, p. 1586–1592, 27 jun. 2019.
110. COSTAIN, G. et al. Genome sequencing as a diagnostic test. **Canadian Medical Association Journal**, v. 193, n. 42, p. E1626–E1629, 24 out. 2021.

Anexos

Anexo 1 – Questionário do cálculo do risco cardiovascular do projeto “Não Arrisque... Avalie!”



MAI MÊS DO CORAÇÃO

RISCO CARDIOVASCULAR

NÃO ARRISQUE aValie

Objetivo da Campanha: sensibilizar os **utentes das farmácias com idade igual ou superior a 40 anos** para a importância da avaliação do Risco Cardiovascular, rastrear o RCV dos utentes e aconselhar no sentido de baixar o valor obtido, promover estilos de vida saudáveis do ponto de vista cardiovascular e melhorar a adesão à terapêutica cardiovascular, quando aplicável.

Início do questionário: vimos pedir a sua colaboração na resposta a algumas perguntas, com o objetivo de caracterizar o seu Risco Cardiovascular Global e de o ajudar a reduzi-lo.

Trata-se de um breve questionário com duração de cerca de 5-7 minutos. As suas respostas são anónimas e confidenciais. A sua participação é obviamente voluntária. Concorda em responder ao questionário?

Se sim, prosseguir com o questionário, se não, agradecer a atenção e finalizar aqui o questionário.

Organizada por:   Apoio de:  

Questionário

- Iniciais do utente: _____
- Idade: _____ anos (superior a 40 anos)
- Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
- Algum médico lhe disse que tinha a colesterol elevado? ☐ Sim ☐ Não
- Tem a tensão alta/hipertensão? ☐ Sim ☐ Não
- Tem diabetes melitosa? ☐ Sim ☐ Não
- Já teve algum AVC ou ATG (mini AVC)? ☐ Sim ☐ Não
- Algum médico lhe disse que sofria de insuficiência cardíaca? ☐ Sim ☐ Não
- Tem história de doença vascular (já ter tido um enfarte do miocárdio, doença arterial periférica, aterosclerose da aorta...)? ☐ Sim ☐ Não
- Foi implantação de Pacemaker ou similar? ☐ Sim ☐ Não
- Foi alguma Cirurgia cardíaca/Vascular? ☐ Sim ☐ Não
- Tem algum outro problema cardíaco? ☐ Sim ☐ Não
- Se sim, qual: _____
- Toma algum medicamento para os problemas que acabámos de referir? ☐ Sim ☐ Não
- Se sim, para qual?
 - hipertensão ☐ Sim ☐ Não
 - hipercolesterolemia ☐ Sim ☐ Não
 - diabetes ☐ Sim ☐ Não
 - anticoagulante (AVC, ATG)? ☐ Sim ☐ Não
 - outro medicamento para uma doença cardiovascular? ☐ Sim ☐ Não
- Toma sempre os medicamentos como o seu médico lhe prescreveu: ☐ Sim ☐ Quase sempre ☐ Às vezes ☐ Nunca
- Se não toma sempre, porque que razão (pode indicar várias opções)?
 - ☐ Esquecimento
 - ☐ Comodidade
 - ☐ Efeitos secundários
 - ☐ Preocupação
 - ☐ Outro: _____
- Algum parente seu em 1º grau (pais ou irmãos), teve um enfarte do miocárdio ou morte súbita devido a problemas cardiovasculares? ☐ Sim ☐ Não
- Se sim:
 - é um homem com menos de 55 anos? ☐ Sim ☐ Não
 - é uma mulher com menos de 65 anos? ☐ Sim ☐ Não

15. Avaliação do Risco cardiovascular Global (GMS)

VISIONE A TABELA DO CÁLCULO DO RCV e vá selecionando as células de acordo com as respostas dadas nas respostas seguintes:

Europa Ocidental

Risco de RCV	Tabela de risco não-farmacológico			
	0-10%	10-20%	20-30%	30-40%
0-10%	0-10%	10-20%	20-30%	30-40%
10-20%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%
20-30%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%
30-40%	30-40%	40-50%	50-60%	60-70%
40-50%	40-50%	50-60%	60-70%	70-80%
50-60%	50-60%	60-70%	70-80%	80-90%
60-70%	60-70%	70-80%	80-90%	90-100%
70-80%	70-80%	80-90%	90-100%	100-110%
80-90%	80-90%	90-100%	100-110%	110-120%
90-100%	90-100%	100-110%	110-120%	120-130%
100-110%	100-110%	110-120%	120-130%	130-140%
110-120%	110-120%	120-130%	130-140%	140-150%
120-130%	120-130%	130-140%	140-150%	150-160%
130-140%	130-140%	140-150%	150-160%	160-170%
140-150%	140-150%	150-160%	160-170%	170-180%
150-160%	150-160%	160-170%	170-180%	180-190%
160-170%	160-170%	170-180%	180-190%	190-200%
170-180%	170-180%	180-190%	190-200%	200-210%
180-190%	180-190%	190-200%	200-210%	210-220%
190-200%	190-200%	200-210%	210-220%	220-230%
200-210%	200-210%	210-220%	220-230%	230-240%
210-220%	210-220%	220-230%	230-240%	240-250%
220-230%	220-230%	230-240%	240-250%	250-260%
230-240%	230-240%	240-250%	250-260%	260-270%
240-250%	240-250%	250-260%	260-270%	270-280%
250-260%	250-260%	260-270%	270-280%	280-290%
260-270%	260-270%	270-280%	280-290%	290-300%
270-280%	270-280%	280-290%	290-300%	300-310%
280-290%	280-290%	290-300%	300-310%	310-320%
290-300%	290-300%	300-310%	310-320%	320-330%
300-310%	300-310%	310-320%	320-330%	330-340%
310-320%	310-320%	320-330%	330-340%	340-350%
320-330%	320-330%	330-340%	340-350%	350-360%
330-340%	330-340%	340-350%	350-360%	360-370%
340-350%	340-350%	350-360%	360-370%	370-380%
350-360%	350-360%	360-370%	370-380%	380-390%
360-370%	360-370%	370-380%	380-390%	390-400%
370-380%	370-380%	380-390%	390-400%	400-410%
380-390%	380-390%	390-400%	400-410%	410-420%
390-400%	390-400%	400-410%	410-420%	420-430%
400-410%	400-410%	410-420%	420-430%	430-440%
410-420%	410-420%	420-430%	430-440%	440-450%
420-430%	420-430%	430-440%	440-450%	450-460%
430-440%	430-440%	440-450%	450-460%	460-470%
440-450%	440-450%	450-460%	460-470%	470-480%
450-460%	450-460%	460-470%	470-480%	480-490%
460-470%	460-470%	470-480%	480-490%	490-500%
470-480%	470-480%	480-490%	490-500%	500-510%
480-490%	480-490%	490-500%	500-510%	510-520%
490-500%	490-500%	500-510%	510-520%	520-530%
500-510%	500-510%	510-520%	520-530%	530-540%
510-520%	510-520%	520-530%	530-540%	540-550%
520-530%	520-530%	530-540%	540-550%	550-560%
530-540%	530-540%	540-550%	550-560%	560-570%
540-550%	540-550%	550-560%	560-570%	570-580%
550-560%	550-560%	560-570%	570-580%	580-590%
560-570%	560-570%	570-580%	580-590%	590-600%
570-580%	570-580%	580-590%	590-600%	600-610%
580-590%	580-590%	590-600%	600-610%	610-620%
590-600%	590-600%	600-610%	610-620%	620-630%
600-610%	600-610%	610-620%	620-630%	630-640%
610-620%	610-620%	620-630%	630-640%	640-650%
620-630%	620-630%	630-640%	640-650%	650-660%
630-640%	630-640%	640-650%	650-660%	660-670%
640-650%	640-650%	650-660%	660-670%	670-680%
650-660%	650-660%	660-670%	670-680%	680-690%
660-670%	660-670%	670-680%	680-690%	690-700%
670-680%	670-680%	680-690%	690-700%	700-710%
680-690%	680-690%	690-700%	700-710%	710-720%
690-700%	690-700%	700-710%	710-720%	720-730%
700-710%	700-710%	710-720%	720-730%	730-740%
710-720%	710-720%	720-730%	730-740%	740-750%
720-730%	720-730%	730-740%	740-750%	750-760%
730-740%	730-740%	740-750%	750-760%	760-770%
740-750%	740-750%	750-760%	760-770%	770-780%
750-760%	750-760%	760-770%	770-780%	780-790%
760-770%	760-770%	770-780%	780-790%	790-800%
770-780%	770-780%	780-790%	790-800%	800-810%
780-790%	780-790%	790-800%	800-810%	810-820%
790-800%	790-800%	800-810%	810-820%	820-830%
800-810%	800-810%	810-820%	820-830%	830-840%
810-820%	810-820%	820-830%	830-840%	840-850%
820-830%	820-830%	830-840%	840-850%	850-860%
830-840%	830-840%	840-850%	850-860%	860-870%
840-850%	840-850%	850-860%	860-870%	870-880%
850-860%	850-860%	860-870%	870-880%	880-890%
860-870%	860-870%	870-880%	880-890%	890-900%
870-880%	870-880%	880-890%	890-900%	900-910%
880-890%	880-890%	890-900%	900-910%	910-920%
890-900%	890-900%	900-910%	910-920%	920-930%
900-910%	900-910%	910-920%	920-930%	930-940%
910-920%	910-920%	920-930%	930-940%	940-950%
920-930%	920-930%	930-940%	940-950%	950-960%
930-940%	930-940%	940-950%	950-960%	960-970%
940-950%	940-950%	950-960%	960-970%	970-980%
950-960%	950-960%	960-970%	970-980%	980-990%
960-970%	960-970%	970-980%	980-990%	990-1000%
970-980%	970-980%	980-990%	990-1000%	1000-1010%
980-990%	980-990%	990-1000%	1000-1010%	1010-1020%
990-1000%	990-1000%	1000-1010%	1010-1020%	1020-1030%
1000-1010%	1000-1010%	1010-1020%	1020-1030%	1030-1040%
1010-1020%	1010-1020%	1020-1030%	1030-1040%	1040-1050%
1020-1030%	1020-1030%	1030-1040%	1040-1050%	1050-1060%
1030-1040%	1030-1040%	1040-1050%	1050-1060%	1060-1070%
1040-1050%	1040-1050%	1050-1060%	1060-1070%	1070-1080%
1050-1060%	1050-1060%	1060-1070%	1070-1080%	1080-1090%
1060-1070%	1060-1070%	1070-1080%	1080-1090%	1090-1100%
1070-1080%	1070-1080%	1080-1090%	1090-1100%	1100-1110%
1080-1090%	1080-1090%	1090-1100%	1100-1110%	1110-1120%
1090-1100%	1090-1100%	1100-1110%	1110-1120%	1120-1130%
1100-1110%	1100-1110%	1110-1120%	1120-1130%	1130-1140%
1110-1120%	1110-1120%	1120-1130%	1130-1140%	1140-1150%
1120-1130%	1120-1130%	1130-1140%	1140-1150%	1150-1160%
1130-1140%	1130-1140%	1140-1150%	1150-1160%	1160-1170%
1140-1150%	1140-1150%	1150-1160%	1160-1170%	1170-1180%
1150-1160%	1150-1160%	1160-1170%	1170-1180%	1180-1190%
1160-1170%	1160-1170%	1170-1180%	1180-1190%	1190-1200%
1170-1180%	1170-1180%	1180-1190%	1190-1200%	1200-1210%
1180-1190%	1180-1190%	1190-1200%	1200-1210%	1210-1220%
1190-1200%	1190-1200%	1200-1210%	1210-1220%	1220-1230%
1200-1210%	1200-1210%	1210-1220%	1220-1230%	1230-1240%
1210-1220%	1210-1220%	1220-1230%	1230-1240%	1240-1250%
1220-1230%	1220-1230%	1230-1240%	1240-1250%	1250-1260%
1230-1240%	1230-1240%	1240-1250%	1250-1260%	1260-1270%
1240-1250%	1240-1250%	1250-1260%	1260-1270%	1270-1280%
1250-1260%	1250-1260%	1260-1270%	1270-1280%	1280-1290%
1260-1270%	1260-1270%	1270-1280%	1280-1290%	1290-1300%
1270-1280%	1270-1280%	1280-1290%	1290-1300%	1300-1310%
1280-1290%	1280-1290%	1290-1300%	1300-1310%	1310-1320%
1290-1300%	1290-1300%	1300-1310%	1310-1320%	1320-1330%
1300-1310%	1300-1310%	1310-1320%	1320-1330%	1330-1340%
1310-1320%	1310-1320%	1320-1330%	1330-1340%	1340-1350%
1320-1330%	1320-1330%	1330-1340%	1340-1350%	1350-1360%
1330-1340%	1330-1340%	1340-1350%	1350-1360%	1360-1370%
1340-1350%	1340-1350%	1350-1360%	1360-1370%	1370-1380%
1350-1360%	1350-1360%	1360-1370%	1370-1380%	1380-1390%
1360-1370%	1360-1370%	1370-1380%	1380-1390%	1390-1400%
1370-1380%	1370-1380%	1380-1390%	1390-1400%	1400-1410%
1380-1390%	1380-1390%	1390-1400%	1400-1410%	1410-1420%
1390-1400%	1390-1400%	1400-1410%	1410-1420%	1420-1430%
1400-1410%	1400-1410%	1410-1420%	1420-1430%	1430-1440%
1410-1420%	1410-1420%	1420-1430%	1430-1440%	1440-1450%
1420-1430%	1420-1430%	1430-1440%	1440-1450%	1450-1460%
1430-1440%	1430-1			

Anexo 3 – Cartaz informativo sobre o Dia Mundial Da Hipertensão

DIA MUNDIAL DA HIPERTENSÃO

OCORRE QUANDO:
 PRESSÃO MÁXIMA/SISTÓLICA ≥ 140 (14) MMHG
 PRESSÃO MÍNIMA/DIASTÓLICA ≥ 90 (9) MMHG

1 SINTOMAS

- Tonturas;
- Zumbidos;
- Falta de ar;
- Dores no peito e cabeça;
- Aumento dos batimentos cardíacos;

3 CONSEQUÊNCIAS

- Disfunção erétil;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência cardíaca;
- Perda gradual da visão;
- Acidente Vascular Cerebral (AVC);

5 TRATAMENTO

- O tratamento depende da gravidade a que se encontra;
- Hábitos alimentares e estilos de vida saudáveis;
- Toma de medicação recomendada por um profissional de saúde;

2 FATORES DE RISCO

- Stress;
- Tabaco;
- Excesso de peso;
- Histórico familiar;
- Ingestão excessiva de sal, açúcar ou de álcool;

4 PREVENÇÃO

- Não fumar;
- Controlar o peso;
- Alimentação saudável;
- Exercício físico regular;
- Evitar consumo excessivo de álcool;

6 CURIOSIDADES

- Uma das principais causas de morte prematura no mundo;
- 46% dos adultos com hipertensão não sabem que têm a doença;
- 1 em cada 5 adultos tem a hipertensão controlada;

COMO MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL

1 ANTES DE MEDIR

- Não fumar ou beber café 30/60 minutos antes da medição;
- Estar relaxado e em repouso durante 5 minutos;

2 DURANTE A MEDIÇÃO

- Não usar roupa justa ao braço;
- Colocar a braçadeira ligeiramente acima do cotovelo;
- As costas e os braços devem estar apoiados;
- Não falar nem cruzar as pernas;
- Fazer 3 medições intervaladas por 1/2 minutos;

3 APÓS MEDIÇÃO

- Excluir a 1ª medição e registar a média dos 2 outros valores;
- Após avaliação médica, a medição deve ser repetida:

1. A cada 5 anos $\leq 120/80$ mmHg;
2. A cada 3 anos = $120-129/80-84$ mmHg;
3. Anualmente = $130-139/85-89$ mmHg;

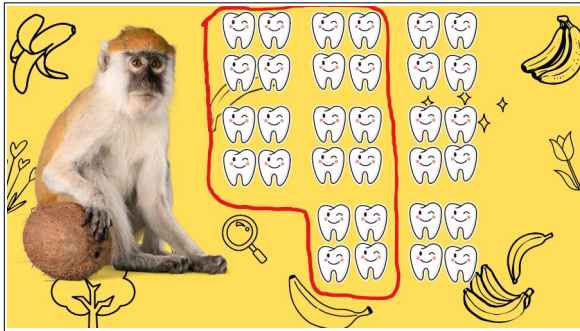
Anexo 4 – Apresentação escolar sobre a “Importância da higiene oral na manutenção dos dentes”

Higiene Oral

Importância da higiene oral na manutenção dos dentes

Minijogo 1!

Contagem dos dentes!



Dentes

Dentes de leite – 20

Surgem a partir dos 6 meses
Caem entre 5-12 anos
São temporários

Dentes definitivos – 32

Surgem a partir dos 6 anos
São maiores, mais fortes e permanentes

Dentes

Ordem de nascimento dos dentes do bebê

6-8 meses	9-11 meses	10-12 meses
12-16 meses	16-20 meses	20-30 meses

Dentes

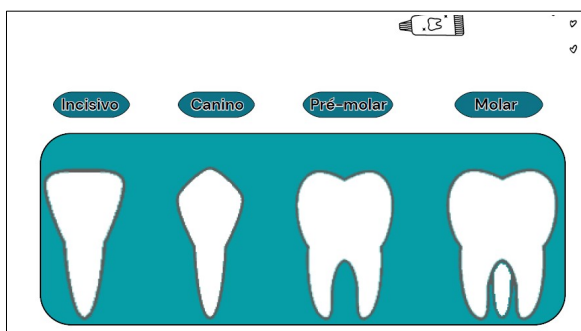
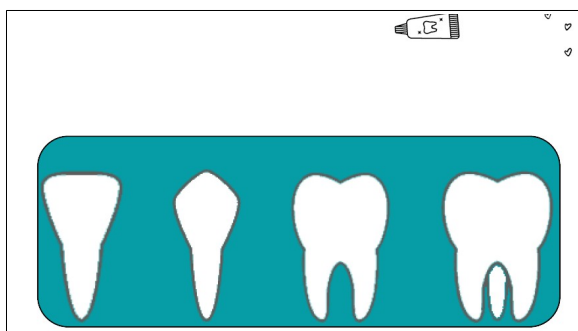
Maxilar Superior (maxilar)
Maxilar Inferior (mandibular)

Esmalte
Dentina
Polpa
Gengiva
Cemento
Osso
Ligamento Periodontal

Cusídeo
Incisivo
Pré-molar
Molar

Minijogo 2!

Identificação dos dentes!



Placa bacteriana e tártaro

Acumulação natural de bactérias

PLACA VS. TÁRTARO

PLACA: INCOLOR A PÁLIDA TÁRTARO: AMARELO A CASTANHO

Cárie

Doença causada por bactérias

Deve-se à acumulação de resíduos alimentares

Ir ao dentista regularmente

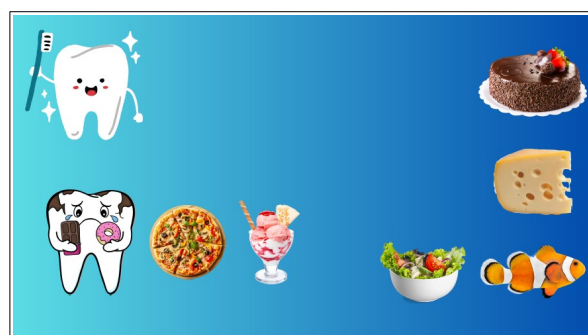
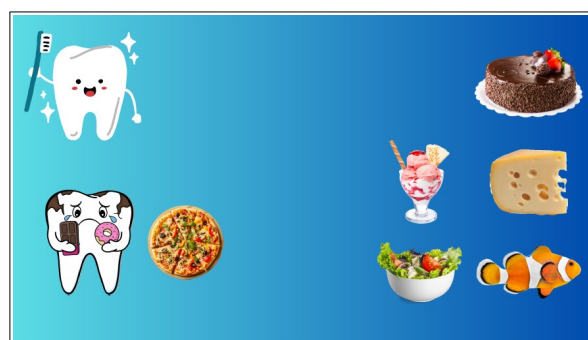
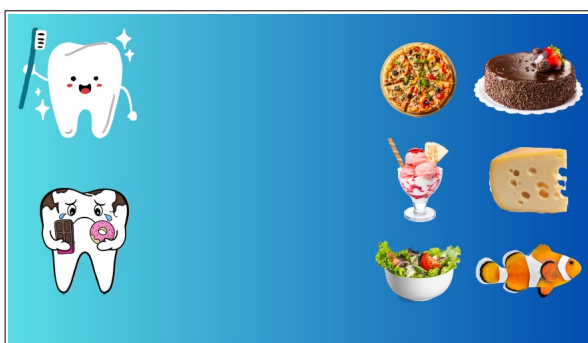
Doenças na gengivas

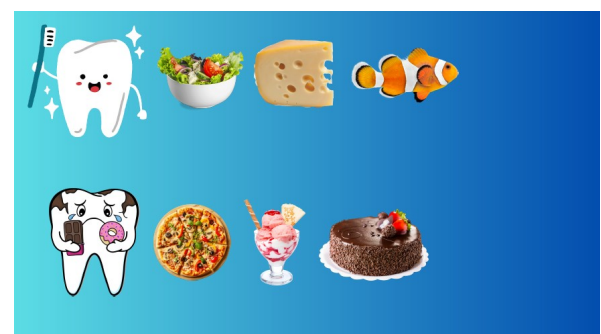
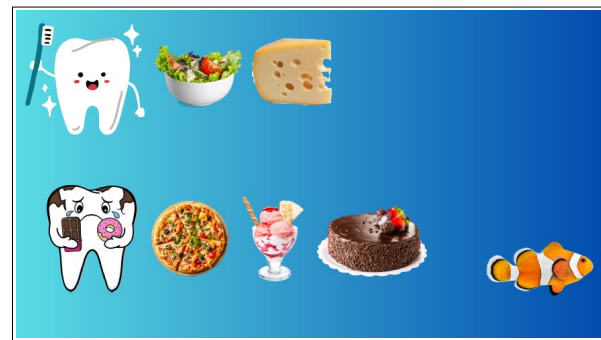
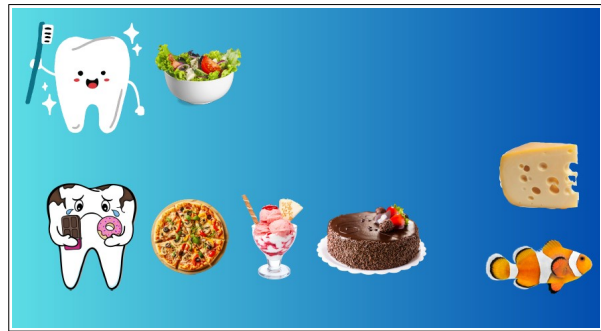
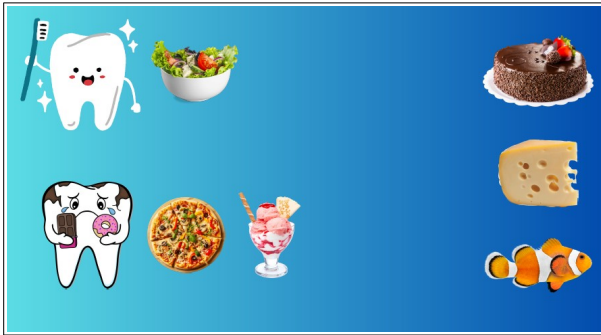
Gengivite

Inflamação das gengivas numa fase inicial
Tratamento simples e reversível

Periodontite

Inflamação das gengivas numa fase mais grave e tardia
Tratamento mais severo





Como escovar os dentes?

Técnica 2x2x2x2

Lavar no mínimo 2 vezes por dia

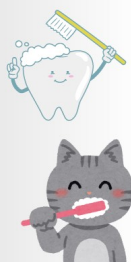
Durante 2 minutos

Não comer durante 2 horas após lavagem

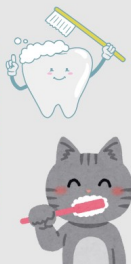
Como escovar os dentes?

Técnica 2x2x2x2

- Lavar no mínimo 2 vezes por dia
- Durante 2 minutos
- Não comer durante 2 horas após lavagem
- Ir ao dentista 2 vezes por ano



Como escovar os dentes?



Obrigado!



Anexo 5 – Apresentação escolar sobre “Proteção solar”



Proteção solar

Proteção solar

1. Evitar exposição solar durante muito tempo no horário de maior calor (11h - 17h)
2. Procurar áreas com sombra
3. Usar protetor solar diariamente
4. Usar roupas longas, chapéus, óculos de sol
5. Manter-se hidratado



Alimentos protetores

São por norma alimentos que têm na sua composição antioxidantes



Escaldão

Queimadura provocada pela exposição ao sol e raios UV.

Sinais:

- Dor local
- Vermelhidão
- Sensação de calor
- Inchaço, bolhas e comichão



Escaldão

O que nunca fazer:

- Aplicar álcool
- Esfregar a pele ao limpar ou secar
- Usar roupa apertada
- Mexer nas bolhas
- Colocar água gelada ou gelo





Escaldão

O que fazer:

- Arrefecer a pele com duches curtos de água fria
- Aplicar uma loção para aliviar o desconforto
- Beber água
- Ficar à sombra

Pergunta Nº1

O sol é bom ou mau?



Vantagens vs Desvantagens

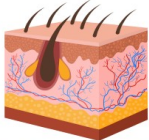
Vantagens: • Produção de vitamina D e melanina • Melhor humor • Melhor qualidade do sono		Desvantagens: • Queimaduras solares • Envelhecimento da pele • Cancro da pele
--	---	---

Radiações solares

Raios UVA - Menos energético, mas é o mais perigoso. Cancro da pele e envelhecimento precoce

Raios UVB - Energia intermédia, mais incidente no verão. Queimaduras e manchas

Raios UVC - Mais energético, não possui qualquer efeito na pele



Pergunta Nº2

Quem é mais provável de ter uma queimadura?

Albertino



Roberto



Pergunta Nº2

Quem é mais provável de ter uma queimadura?

Albertino



Manuel



Roberto



Pergunta Nº2

Quem é mais provável de ter uma queimadura?

José



Manuel

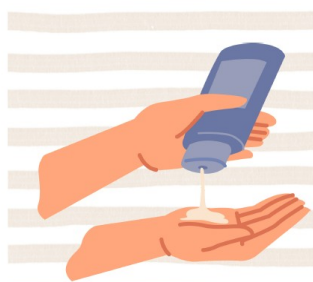


Roberto



Protetor solar

Aplicar 15 a 30 minutos antes da exposição solar
Reaplicar a cada 2h, conforme necessidade
Ter atenção à quantidade usada



Protetor solar

FPS – Fator de proteção solar

FPS 20 – 20x
 FPS 30 – 30x
 FPS 50 – 50x
 FPS 100 – 100x



Protetor solar

FPS – Fator de proteção solar

FPS 20 – Pele escura
 FPS 30 – Pele morena
 FPS 50 – Pele clara e sensível
 FPS 100 – Pele clara e sensível



FARMÁCIA ALÍRIO DE BARROS

Obrigado



Anexo 6 – Formação na farmácia sobre “Desparasitação Veterinária I Cães e Gatos”

Desparasitação

Veterinária | Gatos e cães

DESPARASITAÇÃO

PIPETAS

- Afastar o pêlo e aplicar diretamente na pele;
- Não dar banho nos 2 dias antes e após;
- Cão coabitante com gato - 48h separados após aplicação

COLEIRAS

- Funcionam como repelentes de longa duração (6/12 meses);
- Em zonas com um risco acrescido de Leishmaniose, é recomendado o uso simultâneo de pipetas.

COMPRIMIDOS

- Desparasitantes internos (3 em 3 meses) e/ou externos (trimestralmente).

SPRAYS E CHAMPÔS

- Os sprays são mais indicados quando os animais são muito jovens;
- Não previnem novas reinfestações.

TIPOS DE DESPARASITAÇÃO

• INTERNA (ENDOPARASITAS)

• EXTERNA (ECTOPARASITAS)

DESPARASITAÇÃO INTERNA

EX: LOMBRIGAS, PARASITAS PULMONARES E URINÁRIOS

Geralmente sob a forma de comprimidos ou pastas para administração oral:

- Antinematodianos (lombrigas) - Mebendazol;
- Anticestodianos (tênis) - Praziquantel, Niclosamida
- Antitrematodianos (fasciolas) - Triclabendazol, praziquantel;

DESPARASITAÇÃO EXTERNA

EX: PULGAS, CARRAÇAS E PIOLHOS

É recorrente o uso de comprimidos, sprays, pipetas de aplicação tópica (Spot-On) e coleiras;

- Inseticidas (pulgas, piolhos) - Fipronil, Permetrina;
- Acaricidas (Ácaros) - Selamectina, Amitraz;
- Inibidores de crescimento de insetos (IGRs) (ovos e larvas) - Luferonun

DESPARASITAÇÃO - CÃO



INTERNA - A PARTIR DAS 2 SEMANAS

- Até 2 meses - 15 em 15 dias;
- 2 a 6 meses - 1 vez por mês;
- A partir dos 6 meses - 3 em 3 meses.

EXTERNA - A PARTIR DO 1º MÊS

- A frequência é variável consoante o desparasitante utilizado.

DESPARASITAÇÃO - CÃO



DESPARASITAÇÃO - GATO



INTERNA - A PARTIR DAS 3 SEMANAS

- Até 2 meses - 15 em 15 dias;
- 2 a 6 meses - 1 vez por mês;
- A partir dos 6 meses (Rua) - 3 em 3 meses.
- A partir dos 6 meses (S/Rua) - 6 em 6 meses

EXTERNA - A PARTIR DO 1 MÊS

- A frequência é variável consoante o desparasitante utilizado.

DESPARASITAÇÃO - GATO



DESPARASITANTES

FIPRONIL E S-METROPENO

- Finopril bloqueia as ações de Cloro (GABA e GluCl) - Hiperexcitabilidade neuronal, morte;
- S-Metropeno atua como um regulador de crescimento - Interfere no ciclo de vida;
- Campo de proteção mais alargado
- Elimina as pulgas em 24h e piolhos e carraças em 48h



DESPARASITANTES

PERMETRINA E IMIDACLOPRIDA

- Permetrina - Bloqueia os canais de sódio - Atraso na repolarização - paralisia
- Imidacloprida - Agonista dos recetores nicotínicos - Não sofre degradação - Hiperexcitabilidade
- Aplicação mensal;
- Efeito repelente a moscas, mosquitos flebótomos;
- Utilizado em animais com mais de 7 semanas e com peso superior a 1.5 kg.



DESPARASITANTES

IMIDACLOPRIDA E MOXIDECTINA

- Imidacloprida - Agonista dos recetores nicotínicos - Não sofre degradação - Morte
- Moxidectina - Estimula canais de Cloro - estado de repouso irreversível - Paralisia
- Desparasitante interno e externo;
- Não deve ser aplicado a animais com menos de 7 semanas;



DESPARASITANTES

PRAZIQUANTEL E MILBEMICINA

- Praziquantel - Aumenta permeabilidade de Cálcio - Paralisia;
- Milbemicina - Agonista de GABA - Hiperpolarização - Paralisia;
- Recomendado para gatos com peso superior a 2 kg e cães com peso superior a 5 kg;
- Desparasitante interno
- Previne a dirofilariose (coração)



DESPARASITANTES

NITEPIRAM

- Neonicotinóide
- Adequado para infestações severas de pulgas devido à sua ação rápida



DESPARASITANTES

COLEIRAS

- Funcionam como repelentes para mosquitos, pulgas, carraças e flebótomos;
- A sua ação pode durar 6 meses a 1 ano.





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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